

"GANN"

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 37

DECEMBER 1943

No. 6

Inhibition of Experimental Production of Liver Cancer by Soy Bean Diet*

By

Kazuo Mori and Waro Nakahara

(Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo)

(PLATE XLV)

(Received for Publication June 16, 1943)

As a part of the extensive program in this laboratory on the study of dietary influences on the experimental production of liver cancer, we have been testing the effect of various food materials not only as a supplement to rice diet but also as the main component of the diet. 'Along this latter line of investigation the experiments of Ando¹⁾ and Vassiliades²⁾ with wheat, of Maisin³⁾ with rye, and of Morigami and Kasiwabara⁴⁾ with millet are prominent in showing that the production of liver cancer due to azo compounds is inhibited, i. e., the rate of liver cancer production on these diets is decidedly lower than on rice diet.

Our own work so far confirmed the inhibiting effect of wheat diet, and in addition uncovered the fact that soy bean diet also definitely reduces the rate of liver cancer production by butter yellow. Since the completion of our proposed studies cannot be expected at an early date we decided to publish such part of the finished experiments as may seem worth while. In the present paper we describe our experiments on the effect of soy bean

*Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Ando, T., Gann, Vol. 39, 356, (1940).

2) Vassiliades, H. C., Amer. J. Cancer, Vol. 39, 377, (1940).

3) Maisin, J., Bullet. l'assoc. fran. du cancer, T. 26, 6, (1940).

4) Morigami, S., and Kasiwabara, N., Gann, Vol. 35, 65, (1941).

as the main ingredient of diet.

Experiments

Soy bean from which oil was pressed out ("Tôsetsu") was pulverized and was used as the staple food, with the supplements of fish protein 5 per

Table 1

Rat No.	Sex	Duration of survival. Days	Body weight (g)			Amount of butter yellow ingested (mg)	Liver findings
			Initial	Maximum	Final		
1	♂	112	65	135	90	360	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas
2	♀	130	60	125	85	564	Normal
3	♀	132	70	130	70	372	"
4	♂	150	80	145	135	516	"
5	♂	"	80	110	105	528	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas
6	♀	"	65	150	150	552	Normal
7	♀	"	70	135	135	696	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas

Table 2

Rat No.	Sex	Duration of survival. Days	Body weight (g)			Amount of butter yellow ingested (mg)	Liver findings
			Initial	Maximum	Final		
1	♂	150	90	190	190	524	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas
2	♀	"	80	160	160	528	"
3	♂	"	100	170	170	540	Cirrhosis
4	♂	"	90	160	160	600	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas
5	♂	"	100	190	190	600	Cancer
6	♂	"	95	195	195	624	Slightly uneven surface with localized cirrhotic areas
7	♂	"	100	215	215	636	"
8	♂	"	85	225	225	648	Normal
9	♂	"	110	190	190	648	"
10	♂	"	110	200	200	660	Cancer
11	♂	"	120	250	250	672	Normal
12	♂	"	120	220	220	708	"
13	♂	"	115	215	215	708	"
14	♂	"	100	200	200	732	Cirrhosis

cent, dried yeast 3 per cent and cod liver oil 3 per cent, and for 1 kg of the total was mixed 20cc of olive oil solution of 0.6 g butter yellow (dimethylaminoazobenzene). The diet was supplemented with green vegetables and water, as has been customary in this laboratory.

The experiment was repeated twice, at each time 30 normal albino rats being fed on the above mixture ad libitum. And the results are tabulated in Tables I and II.

In the first experiment, 21 out of 30 rats died before 112th day without showing any liver change. On this date the first rat died with liver showing localized cirrhosis. However, two other rats dying on the 130th and 132nd days respectively were free from macroscopic liver lesion. Four rats survived 150 days, and two of them showed cirrhotic liver changes, and the remaining two were normal.

In the second experiment, as many as 14 out of 30 rats survived 150 days. Two of them showed liver cancers, two cirrhotic changes with nodular hyperplasia, two localized cirrhotic areas, three slightly uneven surface only and the remaining five normal livers as shown in Plate XLV.

The results at the 150th day of these two experiments may be recapitulated as follows:—

Total no. of rats surviving 150 days	18
Liver cancer	2 (11.1%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	2 (11.1%)
Liver with slightly uneven surface and localized cirrhotic areas	7 (38.8%)
Macroscopically normal liver	7 (38.8%)

The ready development of liver cancer on the usual laboratory diet of rice is so fully demonstrated since the early work of *Kinosita* that control experiment may be superfluous. Nevertheless we quote the following results which we obtained in experiments on polished rice diet with the identical supplements of fish protein 5 per cent, dried yeast 3 per cent and cod liver oil 3 per cent.

Total no. of rats surviving 150 days	27
Liver cancer	17 (62.9%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	8 (29.6%)
Liver with slightly uneven surface	2 (7.4%)
Macroscopically normal liver	0

There is no doubt that the soy bean diet can be regarded as reducing the rate of the liver cancer production by butter yellow.

Summary

When soy bean was given to the rats as staple food instead of rice, the rate of liver cancer production by dimethylaminoazobenzene was definitely reduced.

要 旨

大豆食による實驗的肝癌生成の抑制

森 和 雄, 中 原 和 郎

(癌研究所)

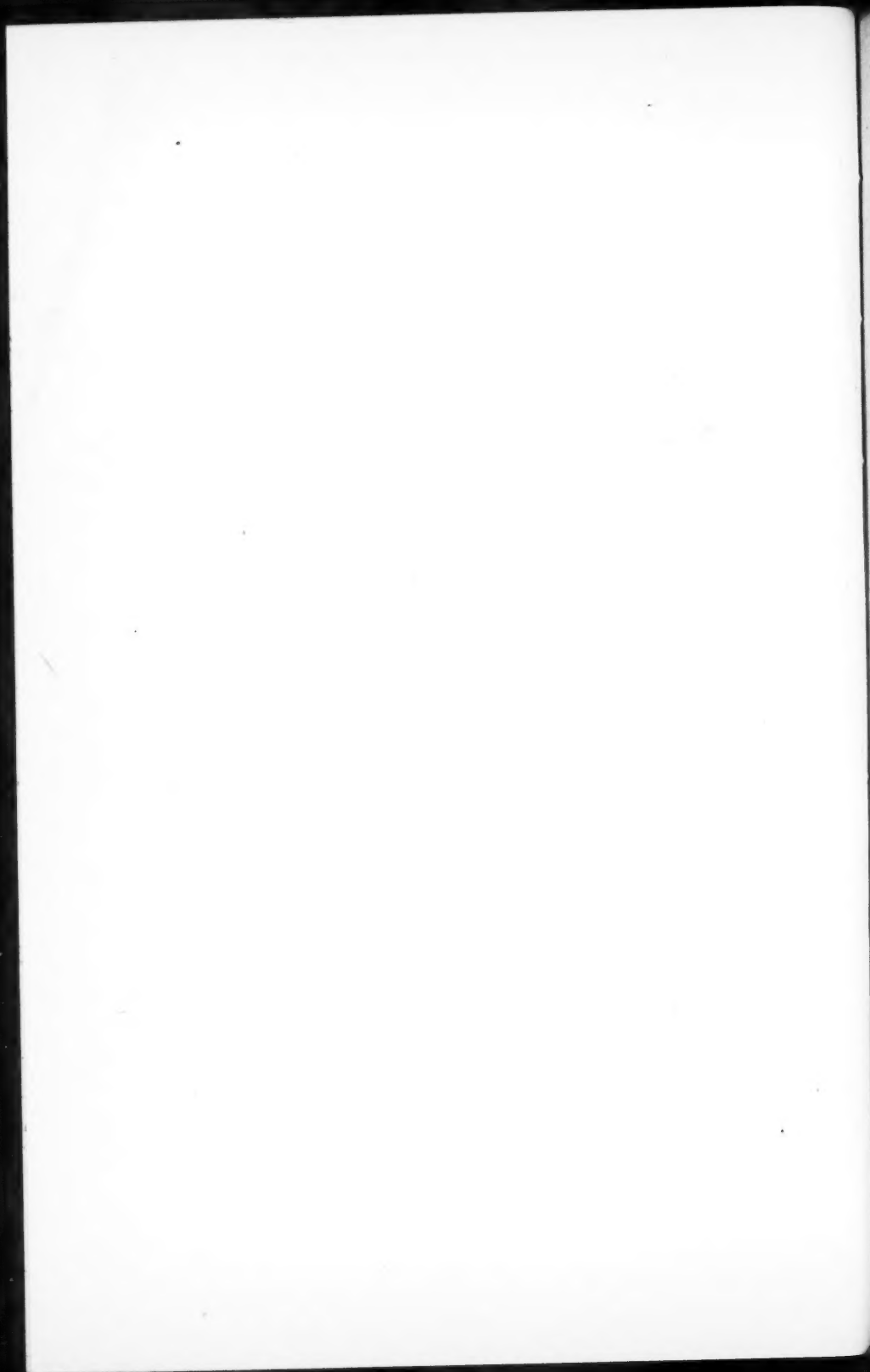
(圖版 XLV)

(昭和18年6月16日受付)

食餌の主成分としての種々な食品の實驗的肝癌生成に及す影響については、既に小麥(安藤, Vassiliades)裸麥(Maisin), 黍(森上, 柏原)等に就ての報告があり、何れも米に比して發癌が抑制されることが知られてゐる。我々は大豆でも同様の抑制効果があることを見出したのでその實驗成績を記述した。之は私の計畫してゐる肝癌生成に及す食餌的影響に關する廣汎な研究の一部分を成すものである。



Kazuo Mori and Waro Nakahara: Inhibition of Experimental Production of Liver Cancer by Soy Bean Diet



The Nature of the Inhibiting Effect of Liver Feeding on Experimental Liver Cancer Production*

By

Waro Nakahara, Fimiko Fukuoka and Junzo Kitani

From the Laboratories of the Japanese Foundation for
Cancer Research, Tokyo

(Received for Publication, July 1, 1943)

The fact that liver feeding markedly inhibits the production of liver cancer due to butter yellow or other azo compounds is now generally accepted¹⁾ but obscurity prevails as to the mechanism of this inhibition. Theoretically, apparent inhibition of cancer production may conceivably be brought about (1) by preventing the absorption of carcinogen, (2) by directly destroying carcinogen, (3) by strengthening the power of the animal body to destroy or to eliminate carcinogen, or (4) by conferring resistance to the body cells against the action of carcinogen to which they are exposed. From the nature of the processes it is clear that the last-named mechanism alone can be considered as "anti-carcinogenic" in the strict sense, since in the first three cases the inhibitor acts directly or indirectly against the carcinogenic substance itself and not against the cellular processes of cancerization.

The inhibition by liver feeding of liver cancer production is a phenomenon with a considerable degree of specificity. The mere improvement of the general nutrition of the rats consequent on liver feeding can never account for the result, since the nutritional adequacy of diet does not determine the inhibiting effect. Moreover, the liver feeding is without effect on cancer production by the benzanthracene group of carcinogens²⁾, and also on the production of liver cirrhosis by furfural, an aldehyde³⁾. The process

*Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Nakahara, W., Mori, K., and Fujiwara, T., Gann, Vol. 32, 465, (1938); Vol. 33, 406, (1939). Miller, J. A., Miner, D. L., Rusch, H. P., and Baumann, C. A., Cancer Research, Vol. 1, 999, (1941). Iwaki, T., Mitt. med. Gesell. Osaka, Bd. 42, 691, (1943).

2) Mori, K., and Nakahara, W., Gann, Vol. 34, 48, (1940).

3) Nakahara, W., and Mori, K., Gann, Vol. 36, 367, (1942).

involved is, therefore, suggestive of a specific chemical reaction, direct or indirect, between the active liver constituent and the particular azo compounds. This idea is further strengthened by the parallelism existing between the susceptibility to carcinogenic action and that to the toxicity of butter yellow among different animal species, which points to the possible importance of the power to detoxify or to eliminate the carcinogen in determining the so-called "disposition" of the animals to the production of cancer⁴). In spite of the fact that these considerations apparently support the conclusion that the effect of liver feeding may be primarily upon the carcinogenic substance rather than to counteract against the cellular mechanism of carcinogenesis, we have determined to investigate anew each of the four theoretical possibilities enumerated at the outset, believing that no conclusion, however plausible, can be valid without crucial evidence.

Effect of Simultaneous Liver Feeding on the Absorption and Toxic Action of Butter Yellow

Since we originally demonstrated the inhibiting effect on liver cancer production by simultaneous feeding of dried beef liver and butter yellow, the first two possible mechanisms, that of liver constituent preventing the absorption of butter yellow and that of destroying the latter by direct reaction, may not be excluded from consideration. It is, however, quite simple to demonstrate that simultaneous liver feeding neither interferes with the absorption of butter yellow nor destroys it.

That there is no destruction of butter yellow in diet mixture containing liver was previously proved by the fact that the amount of butter yellow added can be quantitatively recovered even as late as 6 days after the preparation of the mixture⁵).

Experiment 1. Two groups each with 9 normal albino rats of approximately the same body weight were used. Group A was allowed to feed *ad libitum* upon the diet of 90% ground unpolished rice and 10% dried beef liver, and Group B, upon ground unpolished rice without liver supplement, in both cases with the addition of butter yellow at so high a rate as to insure early death of the rats. The amount of butter yellow added was 10 g per 1 kg of the diet for the first 3 days and 14 g per 1 kg for the rest

4) Nakahara, W., and Fukuoka, F., Gann, Vol. 37, 27, (1943).

5) Kishi, S., and Nakahara, W., Gann, Vol. 36, 364, (1942).

of the experimental period.

The death of the rats in the two groups took place as follows (Table 1):—

Table 1

	Days						
	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th
Liver fed group	1	0	2	1	2	2	1
Non-liver fed group	0	0	1	1	5	1	1

Experiment 2. The above experiment was repeated with two groups of 6 rats each. All the experimental conditions were the same as before, except the amount of butter yellow, which was added to diets at the rate of 14g per 1kg throughout the entire period. The death occurred as follows (Table 2):—

Table 2

	Days				
	2nd	3rd	4th	5th	6th
Liver fed group	0	3	1	1	1
Non-liver fed group	1	3	0	2	0

If the liver constituent were capable of directly destroying or of preventing the absorption of butter yellow, the rats ingesting lethal amounts of butter yellow along with liver powder should show lower rate of mortality than those not receiving liver powder. The above experiments demonstrate that such is decidedly not the case, indicating that the first two possible mechanisms considered here may safely be ruled out.

Effect of Liver Feeding on the Resistance to the Toxicity of Butter Yellow

The elimination of the first two points leads us to the examination of the third possibility, namely, that it may be through the intermediary of the vital mechanism of the rat body that the action of liver constituent on butter yellow is manifested. Since normal rats naturally possess physiological functions to destroy and to excrete butter yellow to some extent, it is conceivable that liver feeding may sufficiently strengthen these functions to

reduce butter yellow in the body to a subcarcinogenic amount. The effect of liver feeding on the resistance to the toxicity of butter yellow is taken up in order to test this possibility.

Experiment 3. Two comparable groups of normal adult albino rats were used, one group being maintained on the mixture of unpolished rice 90g and beef liver powder 10g, and the other group on unpolished rice alone. After 5 to 7 weeks of feeding, these rats were given intraperitoneal injections of olive oil solution of butter yellow in doses varying from 10mg to 35 mg per 100 g of body weight, knowing, from our previous experiment⁽⁴⁾, that the minimum complete lethal dose and the maximum complete survival dose of butter yellow for normal rats are 35 mg and 10 mg per 100 g of body weight respectively.

As may be apparent from the result of this experiment, which is sum-

Table 3

Amount of Butter Yellow per 100g Body Weight	Liver fed rats	Control
35 mg	Total no. of rats 31 Died in 24 hrs. 24(77.4%) " 3 days 3(9.7%) Survived 4(12.9%)	Total no. of rats 10 Died in 24 hrs. 10 (100%)
30 mg	Total no. of rats 26 Died in 24 hrs. 17(65.4%) " 48 hrs. 2(7.7%) " 4 days 1(3.8%) Survived 6(23.8%)	Total no. of rats 32 Died in 24 hrs. 30(93.7%) " 48 hrs. 1(3.1%) Survived 1(3.1%)
20 mg	Total no. of rats 12 Died in 24 hrs. 6(50 %) " 48 hrs. 1(8.3%) " 3 days 1(8.3%) Survived 4(33.3%)	Total no. of rats 22 Died in 24 hrs. 5(22.7%) " 48 hrs. 8(36.4%) " 3 days 2(9.1%) " 4 days 1(4.5%) Survived 6(27.3%)
15 mg	Total no. of rats 7 Survived 7 (100%)	Total no. of rats 10 Died in 24 hrs. 1(10%) " 3 days 1(10%) " 4 days 2(20%) Survived 6(60%)
10 mg		Total no. of rats 10 Survived 10(100%)

marized in Table 3, the liver fed rats seemed to manifest slightly greater resistance to the lethal action of butter yellow than did the non-liver fed controls. The difference, however, was not sufficiently cleancut to permit drawing a definite conclusion. The toxicity of butter yellow is not great, and within the limits of certain doses the reaction of rats to it is apt to be somewhat irregular.

Effect of Liver Feeding on the Butter Yellow Content in the Liver of Butter Yellow Fed Rats

In the preceding experiment we obtained the evidence only of some slight increase in the power to deal with butter yellow on the part of the liver fed rats. The evidence, however, seems equivocal, since the tests were made on the basis of lethal doses, which may have been too large to clearly reveal the effect of liver feeding.

The findings of *Masayama* and *Sato*⁶⁾ may be referred to here, namely, that under the condition of the usual liver cancer producing experiment, using 500 mg butter yellow per 1 kg of rice the butter yellow content in the liver soon comes to be maintained at a relatively low but fairly constant level (100-374 γ per 100 g fresh liver). Under these conditions might it not be possible that liver feeding is potent in lowering the butter yellow content in the liver to a subcarcinogenic concentration, thus seriously interfering with the cancer production? The object of the following experiment was to provide answer to this question.

Experiment 4. Two groups of normal adult albino rats were used as before, one group maintained on unpolished rice liver diet (90:10) and the other unpolished rice alone. For both groups butter yellow was added to the diet at the rate of 250 mg or 500 mg per 1 kg, it being well established that butter yellow in either of these two amounts is sufficient for the production of liver cancer in the course of some 150 days.

Two weeks after the beginning of the feeding the rats were killed by exsanguination, livers removed, and the butter yellow content of the liver was determined according to the following method, which is based on that of *Masayama* and *Sato*:—

The weighed amounts of livers from a few rats from each group were pooled, made into paste in a mortar, and extracted with 60-80 cc of alcohol-

6) *Masayama, T., und Sato, H., Mitt. med. Gesell. Osaka, Bd. 6, 847, (1941).*

ether mixture (3:1) using a cooler, for 1-2 hours by heating. After filtration, the residue was washed with alcohol-ether mixture, and the combined filtrate and washing were completely freed of the solvent under reduced pressure and at low temperature and dried. This dried material was transferred into a graduated cylinder with glass stopper with the aid of alcohol-ether mixture, which was then made up to a certain definite amount. To this was then added HCl alcohol, prepared by passing dry HCl gas through absolute alcohol, in amounts of 2cc per 10cc of the extract. When the mixture happened to be turbid, it was centrifuged.

The clear solution with slight pink color obtained in the above manner was examined with the colorimeter.

The standard solution used for the colorimetry was prepared by dissolving a known amount of dimethylaminoazobenzol (*Merck*) into the extract of normal rat liver, usually 10-20 γ of the substance to 20cc of the extract. Otherwise, the method involved was exactly the same as in the case of test extract.

These determinations yielded the following figures (Table 4):—

Table 4

Rat fed on Unpolished Rice Butter Yellow Diet with or without dried liver supplement	Butter Yellow Content per 100 g fresh rat liver
0.25% Butter Yellow only	262.4 γ (average of 15 rats)
0.25% Butter Yellow and 10% Dried Liver	118.5 γ (average of 9 rats)
0.5% Butter Yellow only	271.0 γ (average of 4 rats)
0.5% Butter Yellow and 10% Dried Liver	250.3 γ (average of 9 rats)

It seems to be true that liver feeding reduces to some extent the butter yellow content of the liver of butter yellow fed rats, especially when the amount of butter yellow fed was small, and, therefore, the detoxifying effect of liver feeding cannot be denied. In spite of this, an extraordinarily important fact emerged out of the comparison of the figures cited in the above table. We first refer to the fact that at the 0.25% level of butter yellow feeding without liver powder, the average butter yellow content in the liver is 262.4 γ per 100g fresh liver, and this must be understood to be a sufficient butter yellow concentration to produce liver cancer in the course of 150 days. Let us compare this with the case of 0.5% butter yellow fed along with 10% liver powder. Here we find that the butter yellow content is 250.3 γ . This is certainly not below the carcinogenic concentration as

evidenced by the case of 0.25% butter yellow feeding, and yet we know from previous experience that the addition of 10% liver powder is sufficient to strikingly inhibit the liver cancer production.

Discrimination of True Anti-Carcinogenic Effect of Liver Feeding from Detoxifying Action on Butter Yellow

We have just seen that while liver feeding does to some extent increase the detoxifying function of the rat body against butter yellow, this alone may be totally inadequate to account for the inhibiting effect on the production of liver cancer, which appears to be manifested even in the presence of butter yellow in the liver at an admittedly adequate concentration for carcinogenesis. This naturally leads to the conclusion that the third possible mechanism, namely, the increased detoxifying power, also fails to account for the observed inhibition of liver cancer production, which, then, must rest upon the fourth or the last conceivable mechanism, namely, that liver feeding renders the liver cells resistant to the carcinogenic action of butter yellow to which they are exposed.

The following experiment is intended, as the final test, to bring out all the crucial facts bearing upon this important conclusion.

Experiment 5. Two groups of normal albino rats were used: Group 1 fed on unpolished rice with the addition of 0.25% butter yellow (250 mg per 1 kg of rice); Group 2 fed also on unpolished rice, to which was added 0.5% butter yellow and 10% beef liver powder:

At various periods after the beginning of the feeding, a few rats were taken at random from each group and the butter yellow contents in the liver of these rats were determined, according to the method detailed in the description of the preceding experiment. These provided us with data on the butter yellow content in the liver during the course of the feeding. The period after the 100th day was purposely disregarded as of no material significance.

On the 150th day all the rats surviving in both groups were killed and findings as to the changes in the liver were compared.

It was found that the butter yellow contents of the liver showed no marked difference between the two groups, and yet in the liver fed group the liver was macroscopically normal in practically 100% of the cases at 150 day period, contrasted to the 28.5% liver cancer and 28.5% cirrhotic

liver with nodular or adenomatous hyperplasia in non-liver fed group. See Table 5.

Table 5

	Group 1 0.25% butter yellow only	Group 2 0.5% butter yellow plus 10% dried beef liver
	Average Butter Yellow Contents per 100 g fresh liver tissue of the rats	
14 days feeding	262.4 γ (15 rats)	250.3 γ (9 rats)
30 days "	463.6 γ (6 rats)	307.0 γ (6 rats)
60 days "	273.0 γ (6 rats)	583.0 γ (4 rats)
100 days "	164.0 γ (6 rats)	214.0 γ (6 rats)
	Liver findings on the 150th day	
No. of rats examined on the 150th day	7	17
Liver cancer	2 (28.5%)	0
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	2 (28.5%)	0
Liver with slightly uneven surface	3 (42.8%)	1 (5.8%)
Macroscopically normal liver	0	16 (94.2%)

Conclusion

Liver feeding inhibits the liver cancer production even when the butter yellow content in the liver is maintained at an adequately carcinogenic level. The fact that liver cells, though constantly exposed to the action of butter yellow in carcinogenic concentration, do not undergo carcinogenesis can be attributed only to the insusceptibility of the cells themselves. At least in the present state of our knowledge, therefore, the action of liver feeding, which induces this cellular insusceptibility, must be regarded as anti-carcinogenic in the strict sense of the term.

We wish to express our cordial thanks to Dr. Sanji Kishi for his friendly counsel and for the supervision of the quantitative determination of butter yellow in liver tissue.

要 旨

肝臓飼與の肝癌生成抑制効果の本態

中原 和 郎, 福 岡 文 子, 榎 谷 淳 三

(癌研究所)

(昭和18年7月1日受付)

肝臓飼與によつてバターイエローによる肝癌生成が極めて顯著に抑制されること

は、疑問の餘地なき事實であるが、この抑制が如何なる機轉によつて行はれるかの問題に就ては、從來臆測のみ多く、確實な實驗がなかつた。

我々はかゝる抑制現象を理論的に起し得べき總ての場合を實驗的に吟味し、肝粉ミ一所にバターイエローを與へるために後者が破壊され、或はその吸収が障礙されることはなく、又、動物體のバターイエローに對する解毒作用の増進によつて發癌抑制を説明することも出來ず、結局、肝飼與により動物の肝細胞が癌原物質の發癌作用に對する抵抗力が附與されるために發癌が抑制されるのであることを明かにし得た。

此の結論の最後の根據は、バターイエローミ肝粉ミを與へたラットの肝臓中バターイエロー含有量が、肝癌を發生せしむるのに充分な量であること云ふ實驗結果に在る。發癌せしむるに足る丈の量のバターイエローが肝臓中に存在するにかゝらず、肝飼與のラットでは發癌が抑制されるのである。則ち、肝飼與による肝癌生成の抑制は、嚴密な意味に於ける抗發癌效果に由るもので、發癌物質そのものゝ解毒ミ混同すべきものでない事を立證したのである。

此の研究に際して當研究所化學部長岸三二先生の與へられた御援助に對し深謝の意を表する。

An Experiment on the Extractability of the Liver Constituent (Anti-Carcinogen) Inhibiting the Production of Liver Cancer*

By

Waro Nakahara and Kazuo Mori

From the Laboratories of the Japanese Foundation for
Cancer Research, Tokyo

(Received for Publication, July 1, 1943)

The well established inhibition of liver cancer production by liver feeding¹⁾ has been demonstrated to be due to the anti-carcinogenic action in the strict sense of the term, not to be confused with the detoxification of the carcinogen itself²⁾. The problem now confronting us includes the elucidation of the mechanism of this anticarcinogenic action on one hand, and the isolation and chemical identification of the anti-carcinogen on the other.

As regards the latter question of the chemical identity of the liver anti-carcinogen, our earlier work³⁾ showed that the effect of liver feeding cannot be ascribed to any of the then known dietary factors contained in liver, such as inorganic salts, protein, fat and fat soluble vitamins, vitamins B₁, B₂ and B₆, nicotinic acid, filtrate factors and vitamin L. In these experiments vitamin B₂ (riboflavin) was tested in the form of liver eluate, while filtrate factors and vitamin L were represented by the non-adsorbable fraction (filtrate) of liver extract.

Attention must be called here that liver eluate as well as non-adsorbable filtrate were entirely inactive, and that these were prepared from 60% alcoholic extract of *fresh* beef liver.

In later investigation we⁴⁾ discovered that the anticarcinogenic substance

*Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Nakahara, W., Mori, K., and Fujiwara, T., Gann, Vol. 32, 465, (1938); Vol. 33, 406, (1939). Miller, J. A., Miner, D., Rusch, H. P., Baumann, C. A., Cancer Research, Vol. 1, 699, (1941). Iwaki, T., Mitt. med. Gesell. Osaka, Bd. 4, 2691, (1943).

2) Nakahara, W., Fukuoka, F., and Kitani, J., Gann, Vol. 37, in press.

3) Nakahara, W., Mori, K., and Fujiwara, T., Gann, Vol. 33, 406, (1939).

4) Nakahara, W., Kishi, S., and Mori, K., Gann, Vol. 36, 371, (1942).

is readily extractable with water from previously dried and ether extracted liver powder, ether extract being totally inactive. It was also found that the anti-carcinogen in concentrated water extract is at least partially soluble in 95% alcohol. These facts are somewhat confusing when considered in conjunction with the previously observed total inactivity of liver eluate as well as of filtrate, which they appear to contradict. In connection with this somewhat puzzling situation it occurred to us that the anti-carcinogenic substance may possibly be difficultly extractable from *fresh* liver, as is the case with certain constituents of liver. If that is the case, the ready extractability of the anti-carcinogen from dried and ether extracted liver powder may be accounted for by the probable change in the state of its combination with liver protein after drying and treatment with ether. In the present experiment we tested the liver cancer inhibiting action of the extracted residue of fresh beef liver, and found that this residue retained the full inhibiting action of the dried whole liver.

Experiment

Experiment was carried out with three groups of 30 albino rats each, maintained on the following diets:—

Group A. Extracted liver residue added to polished rice at the rate of 10%.

Group B. Extracted liver residue added to polished rice at the rate of 4%.

Group C. Polished rice alone, without liver supplement.

In all the groups alike the diet was supplemented with a slice of fresh carrot per rat every other day, according to the customary method in this laboratory, and butter yellow (dimethylaminoazobenzol) in olive oil was mixed with the diet at the rate of 600 mg per 1 kg throughout the entire experimental period.

The liver residue was prepared by thoroughly extracting finely ground fresh beef liver with 60 per cent methanal acidified with a small amount of hydrochloric acid to the reaction of PH 3-4, using 5 l of the solvent per 1 kg of liver. The extract was then filtered off and the residue simply dried in hot air and pulverized.

The experiment was terminated 150 days after the beginning and all the rats then surviving were killed and autopsy performed.

It was found that in Group A, with liver residue at the level of 10 per cent, all the 8 rats surviving 150 days showed macroscopically normal liver with smooth surface. Needless to say that none of the rats dying before the 150 day period showed any macroscopically recognizable liver change.

In Group B, with liver residue at 4 per cent, 29 rats survived 150 days, and liver cancer was found in only 2 of these rats. In 8 other rats the liver was cirrhotic with nodular hyperplasia, in 2 liver showed only slightly uneven surface, while in as many as 17 the liver was macroscopically normal.

In sharp contrast to the above findings Group C, controls without liver supplement, showed liver cancer at the ratio of 77.2% or in 17 out of 22 rats surviving 150 days. Of the remaining 5 rats, 4 were found with markedly cirrhotic liver and only in 1 rat the liver change involved merely slightly uneven surface.

The results here described agree very closely with the effect of dried whole liver which we previously reported⁵⁾, as may be clear from the following comparative table:—

		No. of rats surviving 150 days	Liver findings			
			Cancer	Cirrhotic with nodular hyperplasia	Surface slightly uneven	Normal
10%	Extracted liver	8	0	0	0	8(100%)
	Whole liver	11	0	0	0	11(100%)
4%	Extracted liver	29	2(6.8%)	8(27.5%)	2(6.8%)	17(58.6%)
	Whole liver	36	1(2.7%)	9(25.0%)	10(27.7%)	16(44.4%)
0%	Control	22	17(77.2%)	4(18.1%)	1(4.5%)	0

The fact that the anti-carcinogenic activity of extracted liver was of the same magnitude as that of the whole liver not only at the level of 10 percent but also at 4 percent proved conclusively that practically the entire amount of the anti-carcinogenic substance present in the whole liver was retained in the residue after the extraction of fresh liver; in other words, the anti-carcinogen in question was not extracted from fresh liver.

Discussion

Among substances other than liver, yeast is known to possess inhibiting

5) Mori, K., and Nakahara, W., Gann, Vol. 36, 356, (1942).

action on the production of liver cancer, but, to judge from the published observations, this action falls short of that degree which is shown by liver. Rice polishings also contains the same substance but in much less amounts. Of special interest in this connection is the fact that kidney also has a definite inhibiting action, though of lower degree than that of liver, while all other organs and tissues such as spleen, muscle, brain, lung, stomach, intestine, pancreas and testicles, are without such action⁶). These data, meagre as they are, bring out a possibly significant parallelism in the distribution of the anti-carcinogen in question and biotin or vitamin H, since, according to György⁷), vitamin H occurs abundantly in yeast and liver, and to less extent in kidney but is practically absent in other animal tissues enumerated above.

A consideration of the chemical properties as reported by us⁸) for the anti-carcinogen in liver and by György for vitamin H also yields some points of fundamental similarity, for both are thermostable, soluble in water and insoluble in ether, and not precipitated with lead acetate.

The experimental results described in the present paper demonstrated that the liver anti-carcinogen is non-extractable from *fresh* beef liver. Since it is well known that vitamin H cannot be extracted from *fresh* liver, without preparatory digestion, this new finding may be said to have added another important characteristic associating the liver anti-carcinogen with vitamin H.

According to Kögl and Tönnis⁸), who isolated biotin (vitamin H) in crystalline state from egg yolk, egg yolk is an exceptionally rich source of biotin, and they stated that, as biotin, egg yolk is some five times as active as yeast. This fact apparently does not fit into the concept of the liver anti-carcinogen being identical with vitamin H, since egg yolk feeding, instead of inhibiting, actually accelerates the progress of butter yellow liver cancer⁹).

Although Ugami¹⁰) recently reported that a water soluble constituent of egg yolk has a marked inhibiting action on liver cancer production by

6) Mori, K., Gann, Vol. 35, 86, (1941).

7) György, P., Jour. Biol. Chem., Vol. 131, 733, (1939); György, P., Kuhn, R., and Lederer, E., Loc. cit., 745, (1939).

8) Kögl, F., und Tönnis, B., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 242, 43, (1936).

9) Nakahara, W., and Mori, K., Gann, Vol. 37, 36, (1943).

10) Ugami, S., Proc. Imp. Acad., Vol. 19, 95, (1943).

butter yellow, it appears that this active fraction can be obtained in a small amount, though in a fairly concentrated state, from a very large amount of *fresh* yolk. Therefore, even if we suppose that the action of *Ugami's* inhibiting substance is overwhelmed and completely masked by the effect of the accelerating substance co-existing in egg yolk, it cannot be considered as adequately supporting the conclusion that the inhibiting substance may be identical with biotin. Since, however, there are so many points of fundamental similarity between the liver anti-carcinogen and biotin (vitamin H) as to their chemical properties and their distribution among food stuffs it may safely be assumed that these two substances, though not identical, may be closely allied.

Summary

We showed in this experiment that the liver anti-carcinogen, which inhibits the production of liver cancer by butter yellow, is non-extractable from *fresh* beef liver with dilute alcohol, in spite of the demonstrated fact this substance is readily extractable from previously dried and ether extracted liver powder. This peculiarity in its extractability, taken together with all other data as to its distribution and chemical properties, points to the assumption that the anti-carcinogen in question may be a substance closely resembling biotin or vitamin H.

We are greatly indebted to Dr. *Fumito Inukai* of the Institute of Physical and Chemical Research, Tokyo, for his kindness in donating the 60% methanol extracted residue of fresh beef liver which was used in the present experiment.

要 旨

肝臓の肝癌生成抑制物質(抗發癌物質)の可抽出性に関する一實驗

中原 和 郎, 森 和 雄

(協研究所)

(昭和18年7月1日受付)

新鮮な牛肝をメタノールミ水の混合液(3:2)でよく浸出した残渣を乾燥粉末とし、それを10%及び4%の割合で米に添加して、バターイエローによる實験を行ひ、全牛肝粉末と全然同程度の顯著な發癌抑制作用を有することを明かにした。此の抗發癌物質は、牛肝の乾燥脱脂粉末からは完全に水で抽出され、95%アルコールにも相當

溶ける云ふ我々の既に確認した事實を結びつけて考へるに、此の物質は新鮮な牛肝から直接には全く抽出されないものであると考へられる。

この抗發癌物質が動物臓器のうちでは肝臓に最も多く、腎臓にも相當あるが、他の臓器には殆んど存在しない事、酵母にも多量にあり、米糠にも多少ある云ふ分布状態から、更に又それが耐熱性であり、エーテルに不溶、水溶液から醋酸鉛で沈澱しない等の化學的性狀から考察するに、ビオチン則ちビタミンHと同一ことは決定出来ない理由はあるが、之に酷似した物質であるらしい。

今回明かにした、新鮮な牛肝から直接には抽出出来ない云ふ事實は、此の考を更に一層強めるものである。

此の實驗に使用した浸出牛肝材料を惠與された理化學研究所鈴木研究室犬飼文人氏の御厚意に對し深謝の意を表する。

The Accessory Substance for the Production of Liver Cancer

Its Occurrence in Polished Rice and Its Chemical Identity*

By

Waro Nakahara, Sanji Kishi and Kazuo Mori

From the Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo

(Received for Publication July 1, 1943)

For the past several years the relation of diets to the genesis of liver cancer has been the main theme of our investigation, which was taken up on the basis of the fundamental fact that liver cell cancers are peculiarly prevalent among the rice eating people in East Asia¹⁾. Two different lines of experimental researches have been carried on, one directed toward the detection of possible liver cancer producing substance in Oriental food and drinks, and the other testing the effect of various dietary elements on the production of liver cancer by a known carcinogenic substance (butter yellow). So far, the first line of the investigation uncovered the liver cirrhosis producing action of furfural²⁾, a constituent of the Japanese rice wine (sake) and other fermentation products, but as yet no liver cancer developed as a sequel to this type of cirrhosis.

In following the second line of investigation we consistently used polished rice as the basal diet and tested the effect of various supplements added to it. This part of our work resulted in the discovery of an anti-carcinogenic substance in beef liver, which inhibits to a very remarkable degree the liver cancer production due to butter yellow³⁾. We have now completed a series of alternative experiments, in which the constituents of polished rice were subjected to scrutiny, the supplements being kept constant.

*Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Nagayo, M., Gann, Vol. 27, Special Number, 1933.

2) Nakahara, W., and Mori, K., Gann, Vol. 35, 208, (1941).

3) Nakahara, W., Mori, K., and Fujiwara, T., Gann, Vol. 32, 465, (1938); Vol. 33, 406, (1939).

In the production of liver cancer by butter yellow and certain other azo-compounds, rice has been the most commonly used diet, and the use of other grains such as wheat⁴⁾, rye⁵⁾, or millet⁶⁾ is said to slow down the rate of liver cancer production. This emphasizes again the advisability of investigating the constituents of rice especially in connection with the well known prevalence of liver cell cancer among the rice eating people, which is indeed the starting point of our experimental investigation. In our opinion, while this phenomenon may be related to some obscure deficiency in rice diet, there is a possibility that rice may contain some substance which facilitates the production of liver cancer—a sort of accessory substance or “co-carcinogen”, acting in co-operation with the liver cancer producing substance.

If any substance of the co-carcinogenic function exists in rice it may be possible to remove it from the latter by a suitable process of extraction. With the co-carcinogen extracted out, the rats maintained on the extracted rice should show a lower rate of liver cancer production than those on unextracted rice. The following experiments were planned based upon this mode of reasoning.

Effect of Variouslly Extracted Polished Rice

Well washed and dried polished rice was used throughout the entire experiment. It was ground into fine powder and was extracted in one of the following ways:—

1. *Extraction with water.* 2.5 kg of polished rice powder was extracted with 5~6l of water, warmed to about 30°C, by mechanically shaking for 2~3 hours. After allowing to stand overnight the supernatant was decanted, and the residue was again treated in the same way. The same process of extraction was repeated 5 times, after which the rice powder was recovered by filtration with the aid of a Büchner funnel, and was dried at room temperature for several days.

2. *Extraction with dilute solution of caustic soda.* 2.5 kg of polished rice powder was extracted with 5l of 0.4% solution of sodium hydroxyde,

4) Ando, T., Gann, Vol. 32, 252, (1939); Vol. 34, 356, (1940). Vassiliadis, H. C., Amer. J. Cancer, Vol. 39, 377, (1940).

5) Maisin, J., Bull. l'assoc. fran. du Cancer, Tom. 29, 6, (1940).

6) Morigami, S., and Kashiwabara, N., Gann, Vol. 35, 65, (1941).

shaking for 2~3 hours by means of a shaking machine, and then allowing to stand overnight. Supernatant was then decanted off, and extraction repeated with 5l of 0.4% NaOH. After 5 repeated extractions, the residue was washed with water until the wash water became neutral to phenolphthalein. The thoroughly washed residue was recovered on a *Büchner* funnel and dried at room temperature.

3. *Extraction with ether.* 800 g of polished rice powder was placed in the extraction tube (with 1l capacity) of a large Soxhlet apparatus and extracted with redistilled ether for 30 hours. This process was not repeated. The yellowish ether extract was separated and the extracted rice powder was dried at room temperature.

4. *Extraction with alcohol.* 2kg of polished rice powder was extracted with 4l of redistilled ethyl alcohol heated almost to the boiling point, by mechanically shaking for 2 hours, the container being covered with layers of cloths to hold the temperature. The extracted residue was then separated on a large *Büchner* funnel, and was again extracted in the same manner as before. After a third extraction the rice powder was recovered and dried at room temperature.

The four different kinds of extracted polished rice powder described above, and unextracted whole polished rice powder for control, were used as the basal diets for the five groups composing the present series of experiment. In all the groups alike the basal diet was supplemented with purified fish protein 5 percent, dried yeast 3 percent and cod liver oil 3 percent. The supplements were held down to these minimum amounts in order to avoid any possible effect beyond the bare maintenance of the experimental animals.

To each of these diet mixtures was added and evenly mixed olive oil solution of butter yellow (dimethylaminoazobenzol) at the rate of 0.6 g per 1 kg of diet from the beginning of the experiment, exactly alike for all the groups. The rats were allowed to feed upon the butter yellow food *ad libitum*.

Experiment was terminated at 150 days after the beginning by killing all the rats then surviving and by performing autopsy. The result was as follows:—

Group 1. Water Extracted Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	8
Liver cancer	2(25.0%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	5(62.5%)
Liver with slightly uneven surface	1(12.5%)
Macroscopically normal liver	0

Group 2. Polished Rice Extracted with NaOH Solution

Total no. of rats surviving 150 days	8
Liver cancer	7(87.5%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	1(12.5%)
Liver with slightly uneven surface	0
Macroscopically normal liver	0

Group 3. Ether Extracted Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	9
Liver cancer	5(55.5%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	3(33.3%)
Liver with slightly uneven surface	1(11.1%)
Macroscopically normal liver	0

Group 4. Alcohol Extracted Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	15
Liver cancer	6(40.0%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	1(6.6%)
Liver with slightly uneven surface	4(26.6%)
Macroscopically normal liver	4(26.6%)

Group 5. Unextracted Whole Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	12
Liver cancer	9(75.0%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	3(25.0%)
Liver with slightly uneven surface	0
Macroscopically normal liver	0

An inspection of the above results shows that the carcinogenic process due to butter yellow was not materially modified by any but the alcohol extracted polished rice. The fact that some one-half of the animals in alcohol extracted rice group showed only the slightest liver changes (macroscopically normal or with slightly uneven surface) must be accepted as evidence that in this group the liver cancer producing process was actually slowed down. As to the water extracted rice group, although the liver cancers were produced in a small proportion of the animals what we regard as

precancerous changes were found at so high a rate that we feel that the effect was upon the whole problematical.

The present series of preliminary experiments, then, yielded a strong indication that polished rice may contain a substance which favors the production of butter yellow liver cancer and that this substance can be extracted out with alcohol.

Confirmation of the Effect of Alcohol Extracted Polished Rice

It must be admitted that in the preliminary experiment described above the number of animals used was not as large as might be desired, although the reduced rate of the liver changes leading to liver cancer production observed in the alcohol extracted rice group seems to be outside the limits of experimental error. In order to confirm this positive finding and place it beyond any possible doubt we repeated the same experiment with alcohol extracted rice on a somewhat larger scale.

100 normal albino rats were fed on the mixture of alcohol extracted polished rice 89, purified fish protein 5, dried yeast 3 and cod liver oil 3, with the addition of butter yellow at the rate of 600mg per 1kg of the diet mixture.

On this occasion, the extraction of polished rice powder was carried out with boiling alcohol as follows:—

2.5kg of fine polished rice powder was extracted with 4l of redistilled alcohol in an 8l round bottom flask with cooler attachment on steam bath for 2~3 hours, alcohol being kept vigorously boiling all the while. When sufficiently cooled the residue was separated on a Büchner funnel from pale yellow extract. The same process of extraction was repeated 4 times, after which the extracted rice powder was separated by filtration and was dried at room temperature.

For control 50 normal rats were maintained under the exactly identical experimental conditions as above, except that unextracted polished rice powder was substituted for alcohol extracted rice, supplements and the amount of butter yellow being the same.

The results obtained in this experiment were as follows:—

Group 6. Alcohol Extracted Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	41
Liver cancer	24(58.5%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	1(2.4%)
Liver with slightly uneven surface	5(12.2%)
Macroscopically normal liver	11(26.8%)

Group 7. Unextracted Polished Rice

Total no. of rats surviving 150 days	15
Liver cancer	8(53.3%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	5(33.3%)
Liver with slightly uneven surface	2(13.3%)
Macroscopically normal liver	0(0.0%)

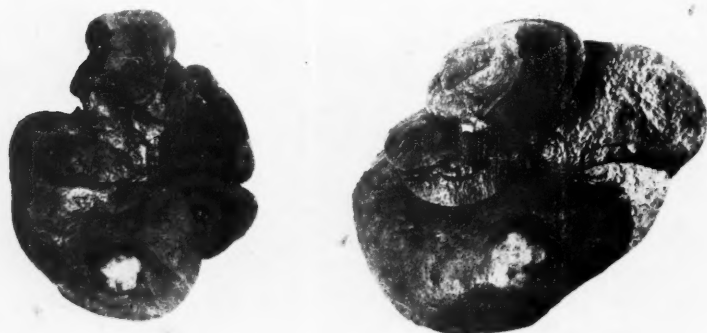
It seems clear that the use of alcohol extracted polished rice, in place of unextracted polished rice, definitely retarded the progress of liver changes leading to the liver cancer production. Altogether we tested the question on a sufficiently large number of animals, and to recapitulate all the data so far made available we have the following:—

	Alcohol extracted polished rice group.	Unextracted polish- ed rice group.
Total no. of rats surviving 150 days	56	27
Liver cancer	30(53.6%)	17(62.9%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	2(3.6%)	8(29.6%)
Liver with slightly uneven surface	9(16.1%)	2(7.4%)
Macroscopically normal liver	15(26.7%)	0

It may be noted that the effect of alcohol extracted polished rice is evident not in the reduced rate of actual liver cancer production but rather in the distinctly higher percentages of animals showing no macroscopically recognizable or only slight changes in the liver, suggesting that the effect of alcohol extracted rice may be to hinder the initial part of the processes of carcinogenesis. In certain proportion of the animals the constant action of butter yellow apparently breaks down this barrier, which, once passed, seems to little interfere with the subsequent course of events.

We are strongly of the opinion that nodular and adenomatous hyperplasia accompanied by cirrhotic changes observed in the liver are the essential pathological processes which lead to the formation of liver cancer, and hence "precancerous" in the strict sense of the term. It is from this point of view that we unhesitatingly accept the preponderance of the macroscopically

normal liver on one hand, and of cirrhotic changes with nodular hyperplasia on the other, as the main criteria for the evaluation of the experimental results.



Two examples of "Hepatoma ohne Cirrhose" in alcohol extracted polished rice group.

From pathological point of view the fact may be worthy of note that in alcohol extracted rice group there was a noticeable reduction in the development of outspoken cirrhotic changes which usually precede and accompany the liver cancer production. In this group, even among the animals with hepatoma formation, the cirrhotic changes were apt to be quite mild so that these were often of the "ohne Cirrhose" type (Photos). It may be recalled here that similar type was frequently encountered in our previous experiments in which the production of liver cancer was partially inhibited as by adding small amounts of beef liver⁷⁾, or by using relatively weakly carcinogenic substance such as o-aminoazotoluol⁸⁾.

Effect of Lysolecithin Fraction of Polished Rice Extract

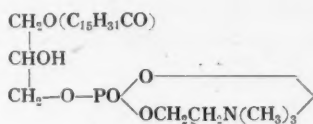
The demonstration of the existence of co-carcinogenic substance in polished rice at once raises the question as to its chemical identity. Our investigation along this line has been materially aided by the previous work carried out at the laboratory of Professor U. Suzuki, the Institute of Phy-

7) Mori, K., and Nakahara, W., Gann, Vol. 36, 356, (1942).

8) Mori, K., Gann, Vol. 35, 106, (1941).

sical and Chemical Research, where, through a fortuitous circumstance, the alcohol extractable constituents of polished rice have been carefully determined. It is thus known that the main constituents of the ether soluble fraction of the alcohol extract are palmitic acid, oleic acid, linolic acid, phytosterol and traces of aromatic oil-like unsaponifiable matter⁹). None of these substances can be reasonably suspected of being our co-carcinogen since there is nothing peculiar in their occurrence in polished rice. In ether insoluble fraction, however, a highly interesting substance has been shown to exist, namely, lysolecithin.

Lysolecithin, originally identified as a hemolytic substance produced from lecithin through the action of snake venom, was isolated from polished rice by *Iwata*¹⁰), for the first time from the vegetable kingdom. As the rice co-carcinogen is found to be in the present experiments, lysolecithin is extractable from polished rice with alcohol but not with ether. It has the following structure:—



The peculiar occurrence in polished rice of lysolecithin renders it the most likely substance to be the co-carcinogen under discussion, and we have followed this lead in our attempt to elucidate the chemical nature of the co-carcinogen.

If the reduced rate of liver cancer production on alcohol extracted polished rice is due to the removal of lysolecithin the extracted rice with the addition of lysolecithin should yield as high a rate of liver cancer production as unextracted rice. As the first step, therefore, we decided to test the effect of adding lysolecithin to alcohol extracted polished rice.

In the following experiment 10g of lysolecithin fraction of alcohol extract of polished rice was added to 1kg of alcohol extracted polished rice diet, with the usual supplement of fish protein 5%, dried yeast 3%, and cod-liver oil 2%, and with the addition of butter yellow at the rate of 600 mg per 1 kg of the total diet. According to *Iwata* the lysolecithin con-

9) *Sahashi, Y.*, Bull. Inst. Phys. Chem. Research, Vol. 9, 100, (1930).

10) *Iwata, M.*, Proc. Imp. Acad., Vol. 6, 212, (1930).

tent amounts to a little over 0.3 percent of air dried polished rice; hence the amount of lysolecithin fraction added in this experiment may be regarded as sufficient.

The alcohol extracted polished rice powder was prepared as already fully described, while the lysolecithin fraction of the extract was obtained as follows:—

The alcohol extract of polished rice was dried in an evaporating dish over steam bath and well extracted with several times its volume of water-free redistilled acetone, the extraction being repeated twice. The acetone insoluble residue, which is the lysolecithin fraction, was then freed of acetone under reduced pressure, yielding about 150g of brownish sticky material from 20kg of polished rice.

The result of this experiment, as shown in the following table, clearly demonstrated that the lysolecithin fraction has the power to restore to the alcohol extracted polished rice the property to support the usual high rate of liver cancer production.

Group 8. Alcohol Extracted Polished Rice Supplemented with *Acetone Insoluble (Lysolecithin) Fraction* of the Alcohol Extract.

Total no. of rats surviving 150 days	23
Liver cancer	15(65.2%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	4(17.4%)
Liver with slightly uneven surface	3(13.0%)
Macroscopically normal liver	1(4.3%)

**Effect of Lysolecithin Prepared from Egg Yolk
Treated with Snake Venom**

In order to establish more precisely the rôle of lysolecithin as the co-carcinogen, we next tested the effect of lysolecithin obtained from a source different from polished rice, experimental conditions being the same as the preceding.

Lysolecithin, in the form of crude crystals prepared in the following manner, was added to the diet mixture at the rate of 10g per 1kg.

Fresh yolk from 50 hen's eggs was dissolved in 500cc of physiological salt solution and to this was mixed 100mg of Habu venom (*Trimerosurus flavoviridis* Hallowell from Amami Oshima, Okinawa Prefecture), also dissolved in a small amount of physiological salt solution. The mixture was in-

cupated at 37°C for 48 hours under toluene, after which it was dried over steam bath with the aid of an electric fan. The dried material was pulverized and boiled over steam bath with 1 l of absolute alcohol for 2~3 hours. When cooled, the solids were recovered on a *Büchner* funnel, and again boiled with 1 l of fresh absolute alcohol. After repeating the same process four times, all the alcoholic filtrates were combined, alcohol expelled off under reduced pressure and at low temperature, and an oily residue of deep yellow color was obtained.

This residue was thoroughly extracted with 600~700 cc of water-free redistilled acetone, after which the acetone extract was decanted off, leaving pastey acetone insoluble fraction. This pastey material was thoroughly kneaded with a small amount of acetone to remove the contaminating acetone soluble matter.

The acetone insoluble fraction was now dissolved in hot absolute alcohol, filtered while hot, and the filtrate was freed of alcohol under reduced pressure and at low temperature. The residue thus obtained was dissolved in about 400 cc of water-free redistilled acetone, thereupon whitish crystals of lysolecithin separated out. The crystals were recovered on a *Büchner* funnel, washed with a small amount of acetone, and dried in a desiccator. Yield: about 55 g.

The results of this experiment, together with those of unextracted polished rice control group, are summarized in the following table:—

Group 9. Alcohol Extracted Polished Rice Supplemented with Crude
Lysolecithin Crystals Isolated from Egg Yolk Treated with Snake
Venom.

Total number of rats surviving 150 days	25
Liver cancer	16 (64.0%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	4 (16.0%)
Liver with slightly uneven surface	4 (16.0%)
Macroscopically normal liver	1 (4.0%)

Group 10. Unextracted Polished Rice.

Total number of rats surviving 150 days	18
Liver cancer	14 (77.8%)
Cirrhotic liver with nodular hyperplasia	1 (5.5%)
Liver with slightly uneven surface	3 (16.6%)
Macroscopically normal liver	0

It is quite obvious that lysolecithin obtained from egg yolk treated with snake venom, is active as co-carcinogen, inasmuch as the addition of it to alcohol extracted polished rice insured the production of liver cancer at the rate which was usual for unextracted polished rice.

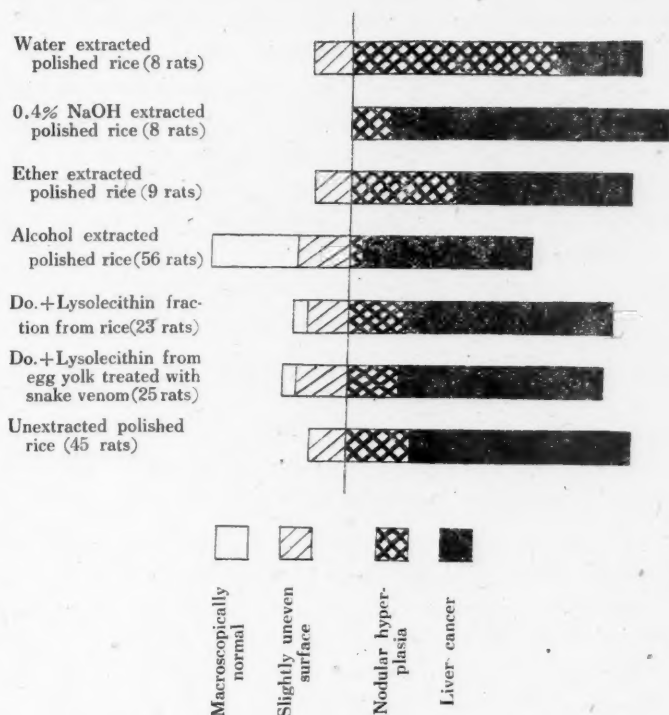
In spite of the fact that the samples of lysolecithin used were not chemically pure, we feel justified in identifying our co-carcinogenic substance with lysolecithin especially because the samples from two different sources showed the same co-carcinogenic activity.

Discussion

In the experiments reported in this paper we first demonstrated that polished rice powder extracted with alcohol showed a definite tendency to reduce the rate of liver cancer production due to butter yellow, and then proved that by adding to the alcohol extracted polished rice lysolecithin fraction of alcoholic extract of polished rice or lysolecithin crystals prepared from egg yolk treated with snake venom, the liver cancer production can be restored to the usual high rate. These facts may be sufficient to permit the deduction that the reduced rate of liver cancer production is due to the removal of the co-carcinogenic substance by alcohol extraction, and that this co-carcinogenic substance is in all probability identical with lysolecithin.

In the accompanying chart we brought together the results of all the experiments bearing upon this conclusion.

In connection with the interpretation of the above results it may be pointed out that the complete removal of lysolecithin from polished rice by alcohol extraction is practically impossible as *Iwata* previously stated. According to him two repeated extractions with alcohol remove about 1/3 of the total lysolecithin in polished rice, and a small amount of it remains in the rice residue even after ten repeated extractions. This circumstance may be responsible for the fact that the rate of liver cancer production was not more drastically reduced in our alcohol extracted rice groups. It must also be remembered that in the present series of experiments we used the maximum amount of butter yellow (600 mg per 1 kg of diet) that can be tolerated by rats, so as to make the experimental condition as rigorous as possible. By using butter yellow in a reduced amount, just sufficient to insure liver cancer production on unextracted rice, it may be expected that more clean-cut difference may be brought out than has been in the present series.



Graphical recapitulation of the influence on carcinogenic process in the liver of variously treated polished rice, showing the slowing down of the process on alcohol extracted polished rice and effect thereon of lysolecithin supplement.

Whether or not the prevalence of liver cancer among the rice eating people in East Asia can be explained on the basis of the occurrence of lysolecithin in rice is the question of practical significance. Before arriving at the final conclusion on this important subject, however, it would seem necessary that the true etiologic agent of human hepatoma must be discovered and the co-carcinogenic rôle of lysolecithin in connection with that agent must be determined. At the present time we are ignorant even of the mechanism of the co-carcinogenic action of lysolecithin in the production of liver cancer by butter yellow.

Without losing sight of these limitations, however, it must be admitted that the demonstration in polished rice of a chemically definable substance

which acts accessory to a liver cancer producing substance offers the first tangible clue as to the relation of rice diet and the prevalence of liver cell cancer in man. In this connection it may be important to point out that rice forms an overwhelming bulk of the food consumed by the people in East Asia, while no one particular food stuff constitutes such a large proportion of diet in Western countries. Under such circumstance the occurrence of the co-carcinogenic substance (lysolecithin) in rice may well prove to be of a far reaching significance.

Conclusion

We demonstrated that polished rice contains a substance which has an accessory function in the experimental production of liver cancer, and which is in all probability identifiable with lysolecithin. It is possible that this co-carcinogen or accessory substance may be of significance in determining the prevalence of liver cancer among the rice eating people in East Asia.

At the end of this paper we take pleasure in expressing our gratitude to Professor U. Suzuki, M. I. A., of the Institute of Physical and Chemical Research, Tokyo, for his personal kindness in giving us the benefit of his knowledge as a life-long investigator on the chemistry of rice. We also extend our thanks to Professor S. Hosoya, of the Government Institute for Infectious Diseases, Tokyo, for the generous gift of snake venom for the preparation of lysolecithin.

要 旨

肝癌生成に對する發癌補助物質. その白米に於ける存在 及びその化學的性質

中 原 和 郎, 岸 三 二, 森 和 雄

(癌研究所)

(昭和18年7月1日受付)

從來我々はバターイエロー食による肝癌生成實驗に於て、白米を主食とし、之れに種々な物質を添加してその影響を検し、牛肝その他に抗發癌物質の存在することを見出した。今度はその逆に、添加すべきものを一定にして置て(魚肉蛋白5%, 酵母3%, 肝油3%), 白米の方を種々の方法で處理し、その成分の變化が如何に肝癌生成に影響するかを追求したのである。その結果、第一にアルコールで浸出した白米粉を用

ひるこ、肝癌生成の程度が低下するこ、第二に、かゝる浸出白米に、そのアルコールエキス中のリゾレシチン区分、或は卵黄に蛇毒を作用せしめて得たりゾレシチンの結晶を添加するこ、肝癌の出来方が浸出しない白米の場合と同程度に戻るこを明にした。則ち白米中に肝癌生成に對し補助的に働く物質が存在し、しかもその物質がリゾレシチンであるこ云ふ結論に到達したのである。

肝臓癌、特に肝細胞癌が東洋の米を主食とする地方に特に多いこは周知の事實である。我々の見出した白米中の發癌補助物質が、果してこの現象を説明するものであるか否か、更に直接の證明を要するこころではあるが、この問題の解決に向つて、少くも一つの有力な手懸りであるこは確かであるこ思ふ。

尙ほ此の研究に就て、理研、鈴木梅太郎先生が個人的に種々の御教示を賜つた事は感謝に耐へない。又、傳研、細谷省吾教授がリゾレシチンを作るのに必要なハブ毒を御分與下さつた御厚意に對し深謝の意を表す。

實驗的肝癌發生に對する Colchicin の抑制效果に就て (附 腫瘍芽の實驗的表現補遺)

鶴 崎 宏

長崎醫科大學病理學教室 (指導 吉田教授)

(圖版 XLVI-XLVII)

(昭和 18 年 7 月 28 日受付)

A. P. Dustin¹⁾ は、色質の特に濃厚状態にある核、分裂初期又は分裂準備状態にある核等一般に核色質の緊密な状態にあるものに選擇的に作用して、核の崩壊、分裂の異常等を來す様な一連の物質に對して、核破壊毒 (Poisons caryoclasiques) と命名したが、Trypaflavin、或種の砒素化合物例へば Sodium cacodylate、Colchicin 等が最も代表的な物質とせられてゐる。就中 Colchicin の作用は最も顯著である。Colchicin に關する多くの追試的研究によつて、此のアルカロイドは特に分裂する核に選擇的に作用する事、分裂過程は中期 (Metaphase) に於て停止せしめられ、染色體は濃縮し、全く異常なる集團を形成し又は細胞體内に飛散或は散亂する事、此の作用は一過性で一定期間の後には消失するが、被害細胞は結局變性破壊又は死滅に陥ることを認むべき事等が確認せられてゐる。余等も Colchicin に就て、正常動物に對する作用²⁾、肝切除後に見られる再生肝細胞の有絲分裂に對する作用³⁾、實驗的肝腺腫に對する作用²⁾を追求して略々同様の結論に到達した。

從つて斯くの如き物質の存在並に作用は、之を腫瘍組織に作用せしめるならば、治療的效果を得べき事を想見せしむるに充分である。然し一般に Colchicin の實驗の多くは各種の移植性腫瘍に就てなされて居り、今日迄の處各實驗の成績が甚だ異り、一定した結果が得られてゐない。概して言へば、治療的效果に就ては陰性成績の方が多い様である。

移植癌は少しく成長する土壤死産を作る傾向が強いし、異型核の出現も移植腫瘍では自然のものに處置の結果のものとの判定が困難である。從つて Colchicin の效果特に其の抑制効果を組織學的に判定する場合多くの困難に遭遇する。又余等の可移植性へパトーム、Bashford 氏癌に對する追試的實驗²⁾でも、移植癌で Colchicin の效果を判定する事は不適當であり、適正な判斷に到達する事は困難であるとの結論を得た。そこで、腫瘍の發生過程に於て Colchicin が如何に作用するかの研究が必要となる。

今 o-Amidoazotoluol 飼與に因る實驗的肝癌の組織發生⁴⁾⁵⁾を見るに、先づ肝細胞の核分裂の増加に始まり、肝細胞の非限局性増殖が持續し、5-6ヶ月を経るに其の基礎の上に肝(細胞)腺腫を生じ、7-8ヶ月で此の肝腺腫の悪性化により肝癌を發生するのである。此の肝癌發生に到る全過程は、變性・炎症等の併存的變化の混在なしに、唯肝細胞自體の形式的刺激による變化として、逐次顯微鏡下に把握出来る。従つて複雑な併存的變化を伴ふ皮膚癌の實驗に比べて、實驗的肝癌が少くも形態學的研究材料として優れた點がこゝに見出される。

茲に於て余は、o-Amidoazotoluol 飼與と平行して Colchicin の注射を行ひ、癌發生の全過程が如何に影響されるかを研究する實驗を企てた。正常組織から惡性腫瘍發生の過程に於て、該物質が如何に作用するかの實驗に就ては未だ其の報告を見ないし、又所謂核破壊毒なる物質群が腫瘍學上の研究の對稱させられる上は、此の方面の研究は重要と思はれるからである。

實驗方法

實驗には體重 100 g 以上の成熟ラットを選び、o-Amidoazotoluol の飼與は佐々木・吉田の原法⁴⁾に従つた。

Colchicin の注射量は、肝切除後に現はれる肝細胞の有絲分裂に對する作用によつて決定した。其の詳細は既に病理學雜誌第 1 卷第 4 號³⁾に報告したが、之による $0.05 \sim 0.025 \text{ mg}$ が適量と認められた。

Colchicin には可成り毒性が認められる爲、注射の間隔が重要な問題となつて来る。嘗て余は、ラット 2 頭に就いて Colchicin 0.1 mg を毎週連續して 1 年程注射した事があるが、Colchicin 注射だけの場合には此の量では左程の障害はないものと認められる。

仍て余は次の如き方法で此の實驗を遂行した。

1. 0.05 mg 群: 1 頭に就き此の量を注射し、注射間隔を 7 日とする。
2. 0.025 mg 群: 1 頭に就き此の量を注射し、間隔を 4~5 日とする。
3. 0.01 mg 群: 1 頭に就き此の量を注射し、間隔を 3~4 日とする。

實驗開始後死亡する例は可成り多い。それは o-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合より確かに多い。死亡は 1 ヶ月以内に多く、之を持越す大體生延びた。

本實驗は 8 ヶ月後の觀察を目標としたので、終りまで動物を生かすと言ふ事が重要であつたから、中途個々の動物の状態により所定の注射量に多少の加減が行はれた事

は止むを得ない事であつた。

實驗成績

實驗成績の大要は第1~3表に表示した。各群8ヶ月以上の飼育と注射の繼續を目標とした。o-Amidoazotoluol 飼育單獨の場合は、8ヶ月後には殆ど總て癌性化を示す

第1表 0.05 mg 群

番 號	性 別	體 重 (g)			飼 育 日 數	物 量 實 投 與 (g)	注 射 回 數	注 射 に 關 する 事 項	飼 育 8 ヶ 月 後 の 處 置	肝 重 量 (g)	癌 性 化 の 有 無
		實 開 始 時	飼 中 止 時	白 中 止 時							
1	♂	130~200	134		240	2.233	33	飼育23日目より注射を開始。	2ヶ月間白米飼養	8.5	—
2	♂	120~180	165		..	2.041	32	同上、(4ヶ月目に1回休。)	白米飼養、35日目死。	45.0	肝癌+膽管癌(此の像が強い)
3	♂	120~165	150		..	1.799	33	同上。	2ヶ月間白米飼養。	6.1	—
4	♀	110~165	153		..	1.850	32	同上。	..	6.9	—
12	♂	120~165	130		..	1.801	34	飼育14日目より注射。(1回半量)	..	6.1	—
15	♂	105~140	80		..	1.445	35	同上。	..	3.3	—
16	♂	105~150	160		..	1.836	35	同上。(3回半量)	..	11.6	肝癌
5	♂	120~152			242	1.918	33	飼育23日目より注射開始	殺(最終注射後9時間目)	11.5	—
7	♀	115~151			..	1.822	34	同上。	殺(同上)	13.7	—
8	♂	115~160			240	1.900	32	同上。	殺(最終注射後5日目)	11.6	—
9	♂	120~115			..	1.749	32	同上。	殺(同上)	8.5	—
10	♂	105~155			242	1.935	33	同上。(4ヶ月目に2回半量)	殺(最終注射後9時間目)	15.4	肝癌
11	♂	130~190			240	1.687	34	飼育14日目より注射開始	殺(同上)	14.5	—
14	♂	105~155			..	1.737	35	同上。(3ヶ月半頃に1回半量)	殺(同上)	10.8	—
17	♂	105~160			..	1.646	34	同上。(3ヶ月半頃に3回半量)	殺(同上)	12.9	—
19	♂	145~142			243	1.903	36	飼育と同時に注射開始。(3ヶ月頃1回半量)	殺(同上)	15.4	—
20	♂	140~127			238	1.673	33	同上。(2ヶ月半頃に2回半量)	死(最終注射後4日目)	9.2	—
13	♂	120~105			180	1.108	25	飼育14日目より注射開始。(3ヶ月目1回休。3回半量)	死(最終注射後4日目)	6.0	—
24	♂	125~87			177	1.006	25	飼育開始前3回注射。(途中3回休。6回半量)	死(..6日目)	7.5	—
25	♂	125~112			183	1.317	29	飼育開始前3回注射。	死(..4日目)	5.6	—

第2表 0.025 mg 群

番 號	性 別	體 重 (g) 實 飼 中 白 中 開 飼 止 止 驗 時 與 米 時	飼 與 日 數	物 質 投 與 (g)	注 射 回 數	注 射 に 関 す る 事 項	飼 與 8 ヶ 月 後 の 處 置	肝 重 量 (g)	癌 性 化 の 有 無
103	♀	115~147~137	243	1.929	48	飼與2日目より注射開始。	2ヶ月間白米飼養	6.7	—
104	♀	115~157~155	..	1.650	48	同上。	..	8.4	—
110	♀	105~145~110	..	1.642	48	同上。	..	7.9	—
101	♂	125~155	243	2.127	49	飼與2日目より注射開始。	殺(最終注射後9時間目)	17.5	—
102	♀	125~120	..	1.975	49	同上。	殺(同上)	17.0	—
105	♂	115~123	..	1.650	48	同上。(途中1回休4回半量)	殺(同上)	17.5	—
106	♂	110~120	241	1.740	48	同上。(途中1回半量)	殺(同上)	9.5	—
107	♂	110~140	243	1.688	49	同上。	殺(同上)	13.2	—
109	♂	105~117	..	1.920	48	同上(2ヶ月半頃2回半量, 1回休)	殺(同上)	15.2	+膽管癌
111	♀	115~122	241	1.528	50	飼與前 0.01mg 2回, 0.025mg 1回注射。	殺(同上)	12.0	—
112	♂	105~110	231	1.754	47	同上。	死	4.5	—
113	♂	110~110	240	1.865	48	飼與前 0.01mg 1回注射。	殺(最終注射後 14 $\frac{1}{2}$ 時間目)	12.5	—
114	♂	105~105	..	1.925	48	同上。	殺(同上)	9.5	—
117	♂	115~110	255	2.063	47	飼與14日目より注射開始。	死	15.5	+肝癌
119	♂	110~135	260	2.164	45	同上。(途中2回半量)	殺(最終注射後24時間目)	10.8	—
121	♀	120~132	242	1.950	46	同上。	殺(最終注射後9時間目)	8.0	—
122	♀	100~160	..	2.445	46	同上。	殺(同上)	10.5	—
108	♂	110~105	203	1.450	40	飼與2日目より注射開始。(途中1回半量)	死	5.4	—
115	♂	105~115	178	1.438	37	飼與前1回 0.01mg 注射。(途中1回半量)	死	4.3	—
118	♂	130~165	221	1.794	38	飼與14日目より注射開始	死	11.4	—
120	♂	135~103	177	1.685	33	同上	死	4.9	—

まされてゐる。然るに物質投與と平行して Colchicin の連續注射をした本實驗では8ヶ月後生存動物の現在數に於て、0.05mg 群では17例中3例、0.025mg 群では17例中2例、0.01mg 群では14例中3例に癌性化を示したのみである(之等の外に6~8ヶ月の間に死んだものが全體で12例あるが、之等の何れにも癌性化は見られない)。即ち、8ヶ月後の現在數では全體で48例中8例(17%弱)に癌を生じたのみである

から、斯る数字は Colchicin に相當顯著な抑制効果のある事を示してゐる。然し乍ら癌性化を示さない例でも肝の重量は比較的大きくなつてゐるので、可成りの増殖はあるものと認められる。此の48例の中8ヶ月で處置を中止して後、2ヶ月間白米で飼與したものが0.05mg 群に7例、0.025mg 群に3例合計10例含まれてゐる。此の中癌結節を作つた者が0.05mg 群に2例ある。即ち斯る例に於ては處置を中止した後に癌性化乃至は癌腫の成長があつた事を示してゐるが、殘餘の8例即ち癌を作らない例では肝の重量が著しく小さい。その重量は2ヶ月間放置しない例に比して全體として遙か

第3表 0.01mg 群

番 號	性 別	體 重(g) 實開始 實驗時	實中止 實驗時	飼 與 日 數	物 質 投與(g)	注 射 回 數	注射に關する事項	飼與8ヶ月 後の處置	肝 重 量(g)	癌性化 の有無
202	♀	100~	87	251	1.447	61	飼與前4回注射。(21日頃11日間白米飼養。途中注射2回休)	殺(最終注射後17時間目)	7.0	—
204	♂	100~	122	241	1.891	59	飼與前4回注射。(途中2回休。2回半量)	殺(同上)	7.5	—
205	♀	100~	85	237	1.900	61	同上。(途中1回休)	死	3.8	—
206	♂	100~	125	245	1.926	63	同上。(途中4回半量)	殺(最終注射後20時間目)	9.8	—
207	♀	100~	70	239	1.740	59	飼與2日目より注射開始。(2回半量)	死	3.5	—
208	♂	115~	135	240	1.757	60	同上。	殺(最終注射後14 $\frac{1}{2}$ 時間目)	8.5	—
209	♂	100~	125	..	1.785	60	同上。(途中1回半量。1回休)	殺(同上)	11.0	—
210	♀	130~	80	246	2.094	60	飼與と同時に注射開始	死	3.7	—
213	♂	110~	70	258	1.750	63	同上。	殺(最終注射後8 $\frac{1}{2}$ 時間目)	7.0	—
215	♀	110~	122	274	2.206	63	飼與14日目より注射開始。	殺(最終注射後24時間目)	11.6	—
216	♀	105~	135	..	2.264	63	同上。	殺(同上)	8.9	—
217	♂	105~	80	236	1.597	53	同上。	死	9.3	膽管癌 +(顯微鏡的に)
220	♂	100~	145	271	2.664	62	同上。	殺(最終注射後10時間目)	18.5	+肝癌
222	♂	100~	115	..	2.420	60	同上。(途中1回休。5回半量)	死	18.0	+
201	♂	105~	135	218	1.315	55	飼與2日目より注射開始。(1回半量)	死	5.6	—
203	♂	100~	95	199	1.242	50	飼與前3回注射。	死	6.2	—
211	♂	115~	95	205	1.534	51	飼與と同時に注射開始	死	4.6	—
218	♂	105~	85	180	1.430	41	飼與14日目より注射開始。	死	9.5	—
219	♂	100~	95	211	1.805	47	同上。	死	5.4	—

に小さい。之によつて見るに、この實驗では、飼與を中絶する事によつて肝細胞の増殖性變化が比較的急速に逆行する様な状態にあるものゝ如くに推定される。

組織學的所見

1) 實驗8ヶ月後で殺した例の組織像に就いて述べる。(多くは殺す9時間前後に Colchicin を注射した。注射後9時間目は Colchicin の效果の最も明瞭に見られる時期であるから、その像を見る爲である)

全例に共通の特徴は、肝組織全體の變化が大體 o-Amidoazotoluol の飼與3~4ヶ月目の變化に相當してゐる事である。少し變化の強いものでも5,6ヶ月目の肝臓に見られる様な肝細胞の強い増殖性變化は殆ど見られない。斯く肝細胞の大きな變化の程度の大體揃つた肝組織の中に、原形質・核共に大きいが異型性の少ない細胞群が、恰も腫瘍芽の如く介在する像が見られる(第3圖)。其の他肝腺腫の形成も見られるが、其の数も少く又之を構成する腺腫細胞に多形性が乏しく、各々の結節が大體似通つてゐる。即ち核の緊張及び嗜鹽基性の傾向が少く、ロゼツテの形成も細胞の解離も細胞の異型性を示す像が甚だ少い。又壓排性に増殖し、周圍の組織を壓迫する状態を示す腺腫が殆ど見られない。

次に Colchicin の最終注射後9時間前後に見られる影響に就いては、之が腺腫性の病竈乃至は腫瘍芽を目指す細胞群に殆ど限つて認められるのが先づ注意を惹く。然しこゝに見られる效果が前回に我々が實驗的肝腺腫に對する Colchicin の效果²⁾として經驗したもの程高度のものではない事は注意に値する。0.05 mg, 0.025 mg 等の中等量では染色體の濃縮・散亂等の變化も認められるが(第4圖)、之等の或者及び0.01 mg 群の一部でも略々健全な分裂過程を示すものも少數見られた。即ち肝腺腫の中の全部の分裂細胞が影響を受けてゐるのではないのであつて、今回の實驗では少くとも末期に於ては各回の注射毎に全部の分裂細胞が傷害を受けるのではなく、その一部は大した傷害なしに通過し得た事を認めねばならない(第2圖)。

斯かる肝腺腫や腫瘍芽を目指す細胞群以外の部分では、Colchicin の影響ありと認むべき分裂像の變化が、9時間後にも甚だ少い。これは前回の實驗、即ち實驗的肝腺腫に對して比較的少量を短期間に注射した場合と較べるに可なりの差違である。この事は、この度の様な連續注射をした場合には、Colchicin の影響を受ける様な状態即ち増殖状態にある細胞が結節以外の部分には極めて少くなつてゐるに看做すか、或は増殖性の状態にある細胞でも Colchicin の影響を受けない者があるに看做すかによつて説明する他はない。此の場合最も問題となるのは、注射量が體重の割に少いのではない

から、斯る數字は Colchicin に相當顯著な抑制効果のある事を示してゐる。然し乍ら癌性化を示さない例でも肝の重量は比較的大きくなつてゐるので、可成りの増殖はあるものと認められる。此の48例の中8ヶ月で處置を中止して後、2ヶ月間白米で飼與したものが0.05mg 群に7例、0.025mg 群に3例合計10例含まれてゐる。此の中癌結節を作つた者が0.05mg 群に2例ある。即ち斯る例に於ては處置を中止した後に癌性化乃至は癌腫の成長があつた事を示してゐるが、殘餘の8例即ち癌を作らない例では肝の重量が著しく小さい。その重量は2ヶ月間放置しない例に比して全體として遙か

第3表 0.01mg 群

番 號	性 別	體 重(g) 實開 實中 始 止 驗時 驗時	飼 與 日 數	物 量 投 與(g)	注 射 回 數	注射に關する事項	飼與8ヶ月 後の處置	肝 重 量(g)	癌性化 の有無
202	♀	100~87	251	1.447	61	飼與前4回注射。(21日頃11日間白米飼養。途中注射2回休。)	殺(最終注射後17時間目)	7.0	—
204	♂	100~122	241	1.891	59	飼與前4回注射。(途中2回休。2回半量)	殺(同上)	7.5	—
205	♀	100~85	237	1.900	61	同上。(途中1回休)	死	3.8	—
206	♂	100~125	245	1.926	63	同上。(途中4回半量)	殺(最終注射後20時間目)	9.8	—
207	♀	100~70	239	1.740	59	飼與2日目より注射開始。(2回半量)	死	3.5	—
208	♂	115~135	240	1.757	60	同上。	殺(最終注射後14 $\frac{1}{2}$ 時間目)	8.5	—
209	♂	100~125	..	1.785	60	同上。(途中1回半量。1回休)	殺(同上)	11.0	—
210	♀	130~80	246	2.094	60	飼與と同時に注射開始	死	3.7	—
213	♂	110~70	258	1.750	63	同上。	殺(最終注射後8 $\frac{1}{2}$ 時間目)	7.0	—
215	♀	110~122	274	2.206	63	飼與14日目より注射開始。	殺(最終注射後24時間目)	11.6	—
216	♀	105~135	..	2.264	63	同上。	殺(同上)	8.9	—
217	♂	105~80	236	1.597	53	同上。	死	9.3	膽管癌 +(顯微鏡的に)
220	♂	100~145	271	2.664	62	同上。	殺(最終注射後10時間目)	18.5	+肝癌
222	♂	100~115	..	2.420	60	同上。(途中1回休。5回半量)	死	18.0	+
201	♂	105~135	218	1.315	55	飼與2日目より注射開始。(1回半量)	死	5.6	—
203	♂	100~95	199	1.242	50	飼與前3回注射。	死	6.2	—
211	♂	115~95	205	1.534	51	飼與と同時に注射開始	死	4.6	—
218	♂	105~85	180	1.430	41	飼與14日目より注射開始。	死	9.5	—
219	♂	100~95	211	1.805	47	同上。	死	5.4	—

に小さい。之によつて見るに、この實驗では、飼與を中絶する事によつて肝細胞の増殖性變化が比較的急速に逆行する様な状態にあるものと如くに推定される。

組織學的所見

1) 實驗8ヶ月後で殺した例の組織像に就いて述べる。(多くは殺す9時間前後に Colchicin を注射した。注射後9時間目は Colchicin の效果の最も明瞭に見られる時期であるから、その像を見る爲である)

全例に共通の特徴は、肝組織全體の變化が大體 α -Amidoazotoluol の飼與3~4ヶ月目の變化に相當してゐる事である。少し變化の強いものでも5,6ヶ月目の肝臓に見られる様な肝細胞の強い増殖性變化は殆ど見られない。斯く肝細胞の大きな變化の程度の大體揃つた肝組織の中に、原形質・核共に大きい異型性の少い細胞群が、恰も腫瘍芽の如く介在する像が見られる(第3圖)。其の他肝腺腫の形成も見られるが、其の数も少く又之を構成する腺腫細胞に多形性が乏しく、各々の結節が大體似通つてゐる。即ち核の緊張及び嗜鹽基性の傾向が少く、ロゼツテの形成とか細胞の解離とか細胞の異型性を示す像が甚だ少い。又壓排性に増殖し、周圍の組織を壓迫する状態を示す腺腫が殆ど見られない。

次に Colchicin の最終注射後9時間前後に見られる影響に就いては、之が腺腫性の病竈乃至は腫瘍芽を目指すべき細胞群に殆ど限つて認められるのが先づ注意を惹く。然しこゝに見られる效果が前回に我々が實驗的肝腺腫に對する Colchicin の效果²⁾として經驗したものの程高度のものではない事は注意に値する。0.05 mg, 0.025 mg 等の中等量では染色體の濃縮・散亂等の變化も認められるが(第4圖)、之等の或者及び0.01 mg 群の一部でも略々健全な分裂過程を示すものも少數見られた。即ち肝腺腫の中の全部の分裂細胞が影響を受けてゐるのではないのであつて、今回の實驗では少くも末期に於ては各回の注射毎に全部の分裂細胞が傷害を受けるのではなく、その一部は大した傷害なしに通過し得た事を認めねばならない(第2圖)。

斯かる肝腺腫や腫瘍芽を目指すべき細胞群以外の部分では、Colchicin の影響ありと認むべき分裂像の變化が、9時間後にも甚だ少い。これは前回の實驗、即ち實驗的肝腺腫に對して比較的少量を短期間に注射した場合と較べるに可なりの差違である。この事は、この度の様な連續注射をした場合には、Colchicin の影響を受ける様な状態即ち増殖状態にある細胞が結節以外の部分には極めて少くなつてゐるを看做すか、或は増殖性の状態にある細胞でも Colchicin の影響を受けない者があるを看做すかによつて説明する他はない。此の場合最も問題となるのは、注射量が體重の割に少いのではな

いかと言ふ事であるが、連続注射を行はない場合には、0.05 mg では既に肝腺腫に對して有効であつたし、特に肝切除實驗では 0.05 mg では殆ど總ての有絲分裂が侵されてゐたのを考慮するに、必ずしも注射量が少いとは言へない。従つて連続注射の場合には Colchicin に抵抗力の高まつた細胞があるのではないかと考へしめる。この考は前述の腺腫内の分裂細胞にも殆ど正常の者が認められる事實にも當嵌る。

概して 0.05 mg 群では個々の肝細胞が緊密で緊張したものが多く又圓形化の傾向を示してゐたが、0.025 mg 群、0.01 mg 群は漸次萎縮性を示し、0.01 mg 群では 0.05 mg 群に較べるに個々の肝細胞も腺腫細胞も緊張の傾向が少く見られた。即ち比較的長い間隔を置いて大量を注射した者よりは、少量づゝではあるが短い間隔を以て注射した者の方が、肝細胞の肥大性或は増殖性が乏しい。

前回の肝腺腫に對する實驗では腺腫細胞が強い變化を示すので、連続注射をすれば組織學的に目立つた異常が起るかと思像されたが、左様なものは豫期に反して見られなかつた。然し乍ら、實驗末期(6~9ヶ月目)の肝組織の諸所に核が濃縮し、原形質は小空胞狀乃至は蜂巢狀をなし或は全體に著しく明くなり、又細胞膜だけが陰影狀に残存し、所謂 Netznkrose 類似の小病竈をなす細胞が一定の秩序もなく存在するのがみられる(第1圖)。同様の變化は肝腺腫にも見られた。

斯る變化は 0.05 mg 群の少數例にも見られるが、0.025 mg 群 0.01 mg 群は、注射量は少いが間隔の短い群ほど増加を示してゐる。この様な變化は Colchicin を注射しない場合にはみられない。

其の他各群の少數例に 3 核性或は 4 核性の肝細胞が見られたが、0.01 mg 群の或者では 7 核のものが見られた(第6圖)。Colchicin が植物界に於て染色體倍加劑⁶⁾として品種改良に一大貢獻をなす⁷⁾ある所以も専ら斯る作用に因るのであるが、動物の細胞にも核倍加的作用のある事を示してゐる。

2) 8ヶ月目で處置を中止して後、2ヶ月間白米飼育に戻した10例の肝組織は、一般に増殖性變化の逆行が著明で、個々の肝細胞は著しく萎縮性となり、之等の多くの原形質は小空胞性又は蜂巢狀となり、0.05 mg 群の7例中3例には肝組織の所々に不規則な壊死竈を作つてゐる像が見られた(第5圖)。斯る變化も Colchicin で處置しない肝臓には見られない變化であるから、矢張り Colchicin の作用による爲と看做す外はない。又8ヶ月目で處置を中止して後2ヶ月間白米飼育に戻した肝組織中には、一般に肝腺腫の数が著しく少く、曩に余が實驗的肝癌の前癌性變化として指摘した腫瘍芽⁷⁾の殘存が著明に減少してゐるのが注意を惹く。

3) 癌結節を作らない例に共通して見られる所見は、一般に肝細胞の増殖性變化に乏しく、肝臓の變化が大體 α -Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の3~4ヶ月の變化に相當してゐる事である。又肝腺腫の形成も見られるが其の数は少く、増殖性變化に乏しい。従つて Colchicin の抑制効果があつたを判斷すべき組織像である。

然らば癌性化を示した例では如何なる點に肝細胞の増殖を許容する條件乃至餘地があつたかと言ふ事である。癌性化した或者には、實驗中個體が弱つた爲に注射を數回中止又は半量にした例がある。然し同じ條件の他の例では有効であつたので、これのみを原因とする事は出来ない。組織學的には、癌結節を作つた例では概して肝細胞の變化の程度が強くと又腺腫も少くと異型性が強いと思はれるものもあつたが、之亦持別に云ふ程の事もない。

今回の實驗で注目すべきは、Colchicin の一回の注射量が $0.05 \sim 0.01$ mg では、肝細胞の分裂核の總てが注射毎に毎回傷害されるのではなく、分裂核の或者は破壊される事なしに無事通過する事が認められた。従つて斯る事が繼續されてゐる間に、肝細胞の増殖を許容する餘地が出來て來るものも考へられる。又癌の出來た例で、Colchicin 注射後9時間目の肝臓では、腺腫結節の分裂核には染色體の濃縮散亂等の變化が見られたが、癌細胞の或者は全く正常の分裂過程を示してゐることも云ふ場合が見られた。即ち癌性化した場合には Colchicin の作用は可成り異なる事を示してゐる。これによつて見ても、肝切除後の再生的分裂には有効な注射量でも、飼與が長く續く（癌性化した者でなくとも）感受性の鈍い者が生じてゐる事を考へねばならない。即ち感受性に段階的の差を生じて來るであらう事が考へられる。

4) 前回の發表に於て⁸⁾、Colchicin の連續注射により肝硬變類似の像を示すものゝ多い事を記載したが、其の後に終了した實驗例では何れの群に於ても斯る變化を示すものが殆ど見られなかつた。

前回に硬變様變化の多かつた事情は元より明かではないが、その場合の動物が同一飼育場から同時に來たことを認め得る事は注意すべきであらうか。

本實驗に於ては一般に他の例でも肝細胞の増殖に比し膽管上皮細胞の増殖が強い様であるが、8ヶ月飼與の變化としては低調である。

考 按

I. 癌を生じなかつた例の所見を綜合して見るに、

a) 8ヶ月で處置を中止した肝臓では、一般に肝細胞の増殖性變化に乏しく、組織

像一般に就て言ふと、*o*-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の増殖性變化が著しく遅延してゐる像である。即ち肝臓の變化が大體 *o*-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の3~4ヶ月目の變化に相當し、少し變化の強いものでも5,6ヶ月目に見られる様な強い増殖性變化が見られない。又肝腺腫の形成も認められるが、其の數も少く増殖性傾向に乏しい。

b) 實驗8ヶ月後に處置を中止して2ヶ月間白米飼育に戻すに、肝重量が速かに減少する組織學的にも肝細胞は一般に萎縮性となり、腺腫或は腫瘍芽の殘存が著しく少い。

之等の事實は8ヶ月で處置を中止した當時の肝臓中に、増殖性の進行した細胞の乏しい事從つて其處にあつた變化の多くが可逆性のものであつた事を推定せしめる。

c) 實驗末期(6~9ヶ月目)の肝組織の諸所に、肝細胞核が濃縮し、原形質が小空胞狀乃至は蜂巢狀をなし或は全體が著しく明るくなつて細胞膜だけが陰影狀に殘存し、所謂 Netznekrose 類似の小病竈が一定の秩序もなく存在し、同様の變化は腺腫にも認められる。斯る變化は Colchicin を注射しない者には見られない。

又8ヶ月で處置を中止して2ヶ月間白米飼育に戻した例で、0.05mg 群7例の中3例に不規則な壞死竈が見られた。斯る變化も Colchicin を注射しない者には見られない。

以上の諸點は、Colchicin が肝細胞の増殖乃至肝癌の發生に對して抑制的に作用する事を示す所見と認めてよいと思ふ。

II. 次に、この Colchicin の作用が肝癌の發生を單に時間的に遅延させるだけのものか、或は完全に癌の發生を阻止するものかの點に多少の考察を加へる必要がある。先づ今回の實驗成績に現はれた所から見るに、

a) 8ヶ月で處置を中止して2ヶ月間白米飼育に戻した者が全體で10例あるが、此の中2例に癌結節を作つた。斯く8ヶ月で處置を中止して2ヶ月後でも癌の發生が多くなつてゐない事は、中止當時に癌性化の可能性ある増殖性肝腺腫が存在しなかつた事が推定される。

b) この事は、8ヶ月で處置を中止して2ヶ月間白米飼育に戻した者の中、癌結節を作らない者は肝重量の減少が顯著な事、又組織學的にも肝組織は萎縮性で肝腺腫乃至は腫瘍芽の殘存が著しく少い事等によつて更に裏書きされる。

以上は、單に癌の發生が時間的に遅延された事を示すのではなく、癌性化の可能性が殆ど消失して居る事を示すものである。この事は Colchicin の作用の仕方から

考へても當然である。Colchicin は細胞の分裂を阻害する作用を有するのであるから、*o*-Amidoazotoluol によつて起る分裂を、それが起るに従つて害して行けば、遂に癌の発生を見ない譯である。然し前にも述べた様に、完全に之を實現する事は實驗的に困難であり、我々の實驗でも傷害を受けない分裂が特に末期には見られる。斯る場合は癌の発生が時間的に遷延する事を豫期せねばならないであらう。之は要するに注射量と間隔の問題に歸着する。

III. 注射量と間隔：本實驗で癌性化を示したものは、8ヶ月以上處置の者で、0.05 mg 群では17例中3例、0.025 mg 群では17例中2例、0.01 mg 群では14例中3例ある。今回の成績では量を多くして長い間隔を置いたもの、量を少なくして短い間隔を置いたものとの間には癌性化の上に大差は認められない。

組織學的には、概して0.05 mg 群は個々の肝細胞が緊密で緊張した肥大性の肝細胞が多く見られたが、0.025 mg 群、0.01 mg 群は漸次萎縮の傾向を示し、又所謂 *Netzekrose* 類似の像を示すものが多いので、間隔の短い方が有効と思はれる。Colchicin 注射後9時間前後で検査するに實驗の末期に於ては殆ど肝腺腫乃至は腫瘍芽を占めべき細胞群に限つて核の破壊・散亂等が見られた。この變化は中等量(0.05 mg, 0.025 mg)では顯著であるが、それでも之等の或者0.01 mg 群の一部では正常の分裂過程を示すものが少數見られた。即ち斯る量では分裂核の總てが破壊されるのではない事を示してゐる。特に癌性化した例では、肝腺腫には効果が見られたが癌細胞には略々正常の分裂像が見られた場合もある。従つて Colchicin の影響は總ての分裂細胞に一樣でなからう事が想像出来る。特に腫瘍細胞に對しては腫瘍の種類状態では同じ Colchicin の量で其の作用が異つて出る事が想像される。

この事は、Brues⁹⁾等が肝切除後に出現する有絲分裂に對して Colchicin を注射するに、分裂核の殆ど總ては中期で止つてゐるが、移植腫瘍の夫は同一の注射量で分裂核中に恢復期・終期の像を示す者の可成り多い事を記載してゐる所見と一致する。

仍て腫瘍の種類や變化の進行に従つて注射量を變更せねばならない事が推定される。Colchicin の腫瘍に對する影響の成績の報告は全く一致せず、或場合は全く反對でさへあるのは、原因の一つを茲に求め得られるであらう。

故に、個々の場合に最適量が見出され、毎日でも注射が出来るに至たら、もつと強い抑制効果が期待されると思ふ。殊に Colchicin 以上に有効で且つ毒性の少い物質が発見せられるに至たら、腫瘍の化學療法に對し治療的光明が見出されるであらうことは想像に難くない。

IV. 以上 I, II 及び III に述べた様に, Colchicin が肝癌の發生を阻止的に作用する事は承認せられると思ふ。然らば癌結節を作つた例では如何なる點に肝細胞の増殖を許容する條件があつたかと言ふ事が問題になる。

今回の實驗では、毎回 0.05~0.01 mg の Colchicin 注射量では、肝細胞の分裂核の總てが注射毎に毎回破壊されるのではなく、分裂核の或者は傷害される事なしに無事通過する事が認められた。従つて斯る事が順次繼續されてゐる間に、肝細胞の増殖を許容する餘地を生じて來るものと考えられる。

この事は組織像の上からも説明出来る。即ち、實驗末期(6~9ヶ月目)の組織像は大體 o-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の3~4ヶ月目の變化に相當し、少し變化の強いものでも5,6ヶ月目の肝臓に見られる様な強い増殖性變化は見られない。斯く肝細胞が6~9ヶ月の飼與にも拘らず強い肥大・増殖を示さない肝組織中に、原形質が緻密で大きく又核も色質に富んで大きい細胞群が結節状をなして恰も腫瘍芽の如く介在してゐる像が見られる(第3圖)。之等の細胞群はまだ肝腺腫にまで發育しない結節状の増殖を營んでゐるものであつて、構成細胞の異型性や細胞群として多形性に乏しい。その他極く少數であるが、肝腺腫様の増殖を營んだものがある。之等の結節状増殖を營んでゐる細胞群は、o-Amidoazotoluol 飼與單獨3~4ヶ月目に見られる同様の變化に較べるに腫瘍性増殖として遙かに進行を示してゐる。

斯る組織像が如何にして出来るかを考へて見よう。o-Amidoazotoluol の形成的刺激によつて増殖する肝細胞が、Colchicin の注射により、核分裂を營むに従つて阻害せられる爲に、増殖の果加が阻止される。換言すれば癌性化する様な細胞の出現の可能性が著しく減少する譯であるが、前にも述べた様に毎回 0.05~0.01 mg の Colchicin 注射量では總ての分裂細胞が破壊されない爲に、分裂を許容された肝細胞の或者が Colchicin 注射による核破壊の間隙を縫ふて増殖するが、腫瘍芽として増殖する細胞群自身も核分裂の度毎に何割かの傷害を受ける爲に、多形性を示す事の乏しい斯る細胞集團が形態學的に表現せられて來るものと考えられる。

V. 曩に余は、o-Amidoazotoluol 飼與を或期間持續して後、該物質の投與を中止して、一定期間白米飼育に戻したラツチの肝臓を検査した。これによるに、2~3ヶ月間 o-Amidoazotoluol 飼與後白米飼育に戻した肝臓中には、原形質・核共に緊張した肥大性の細胞集團が残存して、漸次常態に復歸しつつある周圍の肝組織と明確に識別せられて來る。この事は、4~5ヶ月或はそれ以上飼與した肝臓では更に顯著なる。其の存續する像は恰も腫瘍芽と本質的に同一視すべきものであつて、之等から肝腺腫・肝癌

への移行を同一肝臓内で段階的に追跡する事も出来た。即ち、曩の實驗により、余は斯る腫瘍芽が發癌性物質の一定期間の作用により生ずるものなる事を明かにし、斯る腫瘍芽が實驗的肝癌の前癌性變化として重要な意義を持つものである事を指摘した⁷⁾。

本實驗に見られる斯る腫瘍芽が目すべき細胞群の出現も、曩の實驗は一脈相通するものがある。曩の實驗は、*o*-Amidoazotoluol の或期間の作用により、或肝細胞に賦與された増殖性の不可逆的持續の形態學的表現、として認識せられたのであるが、本實驗では、*o*-Amidoazotoluol による増殖性肝細胞が、Colchicin の注射による阻止的傷害の間隙を縫つて増殖した産物、換言すれば *o*-Amidoazotoluol により肝細胞が増殖するに際し、Colchicin により其の大部分は増殖を阻止されるが、少數の者が之を免れて増殖性細胞群をなし、形態學的には腫瘍芽の形で表現される者も理解される。

即ち、余の曩の實驗は、可逆性の者は之を逆行せしめ、不可逆的の者だけを残して之を「腫瘍芽」として表現したのであるが、今回の實驗では、全體の變化の進行を阻止し、或特に強い増殖性を得た者のみを進行せしめて、結局は前回と同一の意味の者を同一の姿で表現せしめた結果となつた。

次に、本實驗中に出来た肝癌は、組織學的に *o*-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の像と大差のない事を附記する。

VI. 第2回癌學會で發表した際⁸⁾、第1表の1號(即ち0.05 mg 群で8ヶ月間處置後2ヶ月間白米飼育に戻したものは、記載當時は肉眼的に白色結節を認めたので肝癌として置いたが、其の後の顯微鏡的檢索により、實驗所見2に記載したと同様の壞死竈である事が解つたので訂正する。

總 括

1. *o*-Amidoazotoluol 飼與と平行して Colchicin の注射を行つたが、8ヶ月間處置後の現在數に於て、全例48例中8例(17%弱)に癌性化を示した。斯る數字は Colchicin に可成り著明な抑制効果のある事を示してゐる。

8ヶ月で處置を中止した肝臓の組織像は、一般に *o*-Amidoazotoluol 飼與單獨の場合の3~4ヶ月目の變化に相當し、肝細胞の増殖性變化に乏しく肝腺腫乃至腫瘍芽の出現數が著しく減少してゐる。

2. 殊に8ヶ月で處置を中止して、以後経過を觀察した例では10例中2例に癌結節を作つたが、癌の發生率は此の場合でも多くはなつてゐない。8ヶ月で處置を中止して2ヶ月間白米飼育に戻すに肝重量が速かに減少する。又組織學的にも肝細胞は

一般に萎縮性となり、腺腫或は腫瘍芽の残存が著しく少い。之等の事實は8ヶ月で處置を中止した當時の肝臓中に、増殖性の進行した細胞の乏しい事従つて其處にあつた變化の多くが可逆性の者であつた事を推定せしめる。

之等の所見から、(肝)癌の發生に對する Colchicin の抑制作用は、時間的に癌の發生が遅延するを云ふのではなく、阻止である事が示されてゐる。

即ち本實驗は、Colchicin なる物質が、(肝)癌の發生を阻止し得る可能性のある事——勿論遅延を云ふ事も考慮せねばならないが——を示したのであつて、發癌の化學療法に一つの示唆を與へるものと信ずる。

3. 今回の實驗では、毎回 0.05~0.01 mg の Colchicin 注射量では總ての分裂核を傷害してゐない。従つて斯る事が繼續されてゐる間に(肝)細胞の増殖を許容する餘地が出来るものと思はれる。即ち癌を發生せしめた例のあつた原因の一つである。適當な注射量を以て持續的に作用させ得たら更によき抑制効果が期待出来る。

4. Colchicin の同一量注射に於て、肝切除後の再生肝細胞、o-Amidoazotoluol による増殖性肝細胞、肝腺腫細胞、肝癌細胞等で、其の効果が夫々異つて出る事が認められる。従つて腫瘍の種類により又移植腫瘍では、動物の種類、注射を行ふ時期、回數等により、同じく Colchicin を注射しても其の成績が種々に異なる事は容易に理解される。

擧筆するに當り、恩師吉田教授の御指導御校閲に對し滿腔の謝意を表する。

主要文獻

- 1) Chodkowski, K., Sammelreferat über karyoklastische Gifte Dustin's. Protoplasma. 28, 597, (1937).
- 2) 吉田, 里見, 鶴崎, 癌, 35 卷, 4 號, 317 頁, (昭和 16 年 8 月).
- 3) 鶴崎, 病理學雜誌, 第 1 卷, 第 4 號, 509 頁, (昭和 17 年).
- 4) T. Sasaki und T. Yoshida, Virch. Arch., 295, 175, (1935).
- 5) T. Yoshida, Gann, 36, 1 and 2, 9, (1942).
- 6) 豐福, 植物及動物, 第 7 卷上, 125 頁, (昭和 14 年).
- 7) 鶴崎, 病理學雜誌, 第 2 卷, 第 6 號, (昭和 18 年 12 月).
- 8) 鶴崎, 癌, 36 卷 4 號, 254 頁, (昭和 17 年 8 月).
- 9) Austin, M. Brues and E. B. Jackson, Am. J. Canc, 30, 504, (1937).

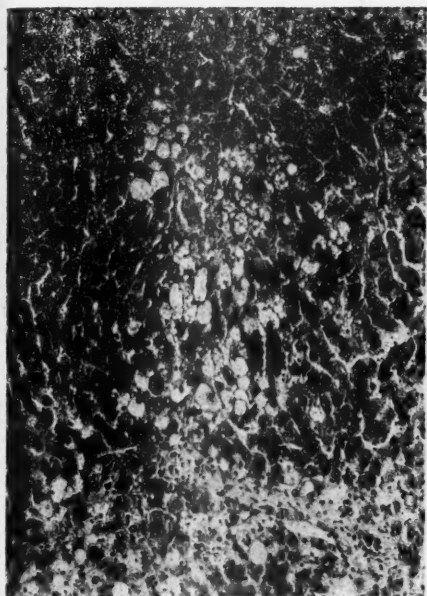


Abb. 1. 0.025 mg-Gruppe (177 Tage). Leberzellen im allg. atrophisch mit eigentümlichem netzförmigem Nekroseherd.

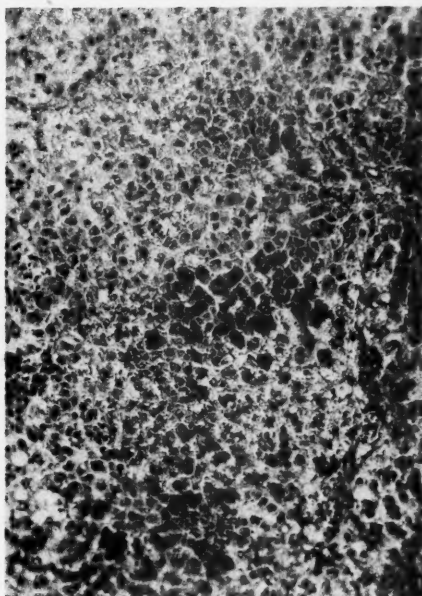


Abb. 2. 0.025 mg-Gruppe (243 Tage). Getötet nach 9 Std. nach der letzten Colchicininjektion. Unter den atrophischen Leberzellen einige Gruppen von kräftig basophil gefärbten Leberzellen, unter denen den normalen mitotischen Prozess durchführende Zelle (d. i. ungeschädigt gebliebene Mitose) zu finden.

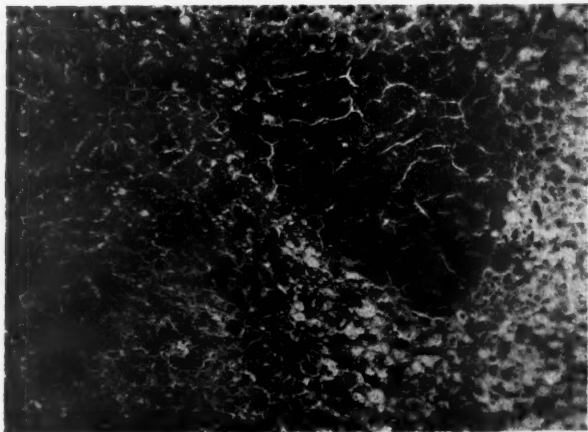


Abb. 3. 0.025 mg-Gruppe (241 Tage). Im degenerativ atrophischen Lebergewebe adenomartig expansiv wachsender, sich als „Geschwulstkeim“ zeigender Herd.

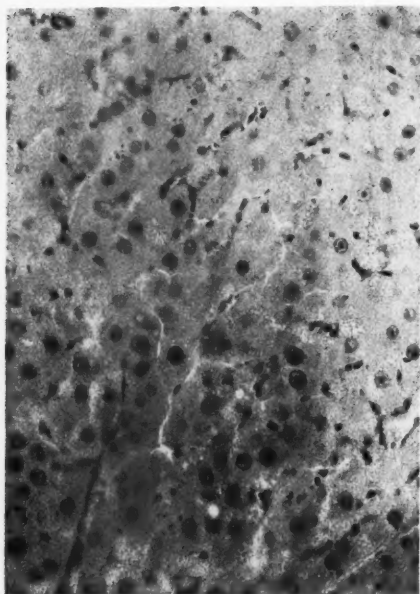


Abb. 4. 0.025 mg-Gruppe (243 Tage). Colchicinwirkung auf den mitotischen Kerne (9 Std. nach der Injektion). Zerstreuung von Chromosomentrümmern in einigen Leberzellen.

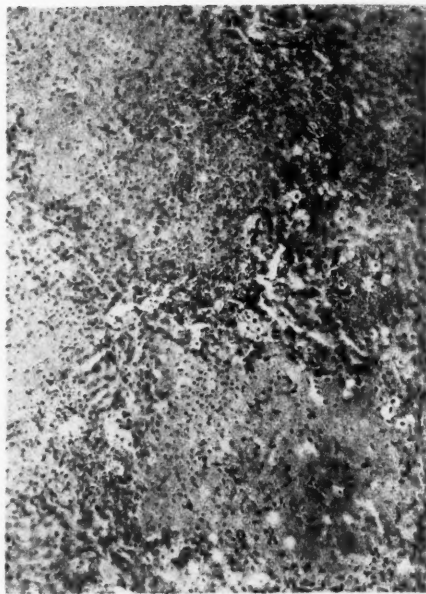


Abb. 5. 0.05 mg-Gruppe (Nach der 8 monatiger Behandlung wurde das Tier noch 2 Monate lang unter normalen Bedingungen erhalten). Unregelmässige Nekroseherde (Diese treten nie bei einfachen o-Amidoazotoluolfütterung ohne gleichzeitiger Colchicininjektion auf).

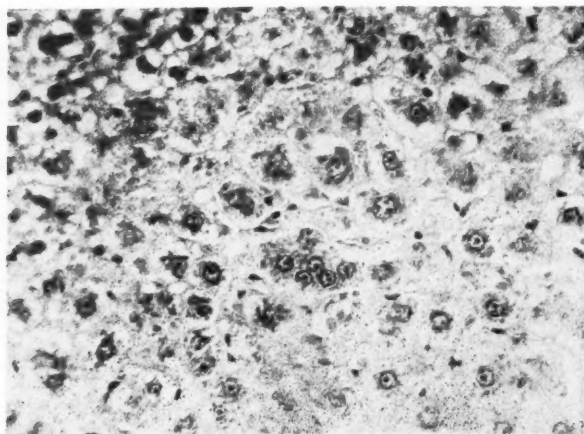


Abb. 6. 0.01 mg-Gruppe (240 Tage). Auftreten von mehrkernigen Leberzellen. Eine Zelle im Bilde enthält 7 Kerne (im Bilde nur 6 zu sehen)

Auszug

Über die Einflüsse der sog. karyoklastischen Gifte auf die Carcinomentwicklung

II. Die Wirkung des Colchicins auf die experimentelle Lebercarcinomentwicklung durch o-Amidoazotoluol

Von

Hiroshi Tsurusaki

(Pathologisches Institut der Medizinischen Fakultät zu Nagasaki. Leiter: T. Yoshida)

(Tafeln XLVI-XLVII)

(Eingegangen am 28. Juli, 1943)

Die Frage, ob das Colchicin als ein karyoklastisches Gift auf das Wachstum des Tumors eine hemmende Wirkung ausübt, ist von verschiedenen Seite diskutiert worden. In der vorigen Mitteilung haben wir eine bedeutende zerstörende Wirkung der Substanz auf das Leberadenom der Ratte durch o-Amidoazotoluol festgestellt. (Yoshida, Satomi, Tsurusaki; Gann, 35, 1941, 317).

Der Verfasser hat danach einige Reihen von neuen Versuchen an Ratten angestellt, wo das Colchicin parallel mit der o-Amidoazotoluol-fütterung vom allerersten Beginn des Versuchs an injiziert wurde. Die nach der Methode von Sasaki und Yoshida (Virchow's Arch. 295, 1935, 175) mit o-Amidoazotoluol gefütterten Tiere wurden gleichzeitig mit Colchicin subkutan injiziert:

1. Gruppe 0.05 mg mit Intervall von 7 Tagen
2. „ 0.025 mg „ 4-5 Tagen
3. „ 0.01 mg „ 3-4 Tagen

Nach 8 Monaten überstanden im ganzen 48 Tiere die Versuch. Unter diesen 48 Tieren wurde nur in 8 Fällen (ca. 17%) die Carcinombildung der Leber festgestellt. Im Vergleich mit den Erfahrungen, dass das Hepatom durch o-Amidoazotoluol nach 8 Monaten fast in allen Fällen gebildet wird, ist der Prozentsatz viel zu niedrig. Man dürfte darin eine deutliche hemmende Wirkung des Colchicin auf die Carcinombildung sehen. Auch histologisch zeigt die Leber sehr deutlich zurückgebliebene Veränderungen. Es entspricht das durchschnittliche Leberbild ungefähr demjenigen der Versuchsfälle von 3-4 monatiger Amidoazotoluolfütterung. Es zeigt sich sehr geringe

Adenombildung.

Wenn man die o-Amidoazotoluolfütterung 8 Monate lang fortsetzt, (es genügt auch schon mit 5-6 monatiger Fütterung) so geht die Carcinombildung ohne weitere Einverleibung der Substanz aus sich heraus, und zwar bei allen Tieren. Das ist eine sicher gestellte Tatsache (vergl. die oben angegebenen Versuche von *Sasaki* und *Yoshida*; *Yoshida*, Gann, 36, 1942, Nur bei gleichzeitiger Colchicininjektion wird das Verhältnis ganz anders.

Bei 10 Tieren, die gleichzeitig mit der o-Amidoazotoluolfütterung mit Colchicin injiziert wurden, setzte man am Ende des 8. Monats mit der Fütterung und Injektion aus. Die Tiere wurden unter gewöhnlicher Ernährung erhalten. Nach 2 Monaten zeigten 2 unter diesen 10 Fällen nur Carcinombildung. Bei den restlichen 8 Tieren wurde nicht nur die Carcinombildung beobachtet, sondern auch das Lebergewicht hatte deutlich abgenommen. Auch histologisch sind die Leberzellen im allgemeinen mehr atrophisch und die Adenome deutlich rückgebildet. Die Ergebnisse weisen eindeutig darauf hin, dass die Entstehung der zur weiteren bösartigen Entartung befähigten Geschwulstkeime in der Leber durch Colchicininjektion unterdrückt wird.

Die hemmende Wirkung des Colchicins auf die Carcinomentwicklung versteht also der Verf. nicht wesentlich als eine einfache zeitliche Verzögerung, sondern als das Aufhalten des geschwulstbildenden (d. h. hyperplastisch wuchernden) Prozesses der Leberzellen. Es kommt nur auf die Dosierung an. Wenn man eine zutreffende Dosierung erfinden könnte, so dürfte man durch Colchicininjektion eine vollkommene Unterdrückung der Carcinombildung durch o-Amidoazotoluol erwarten.

子宮癌の轉移に關する研究*

石 川 正 臣

東京帝國大學醫學部病理學教室 (指導 緒方知三郎教授)。

日本醫科大學產婦人科學教室 (主任教授 石川正臣)

(圖版 XLVIII-XLIX)

(昭和 18 年 7 月 31 日受付)

子宮癌の轉移に關しては從來內臟轉移は比較的稀で主として領域淋巴腺に轉移を見るものせられ、其研究は充分に行はれて居ない。殊に本邦に於ては臟器轉移に關しては勿論、淋巴腺轉移に就ても未だ多數の材料を基礎とした調査を見ないのは遺憾に思はれる所で之れ余が本研究に著手した所以である。

I. 病理解剖的材料を基とした觀察

1. 研究材料並に研究方法 (第 1 表)

局所淋巴腺轉移に就ては手術的材料で研究し得るが所謂臟器轉移に就ては解剖的材料によらねばならぬ。然るに一般に子宮癌患者の屍體解剖は比較的少く、從來報告が餘り出なかつたのも之に基因すると思ふ。本邦で最も古い歴史も最も多數の解剖例を有する東大病理學教室に於ける明治 27 年から昭和 7 年までの 38 年間の女性屍體解剖數 4356 の中で子宮癌は 68 例 (1.56%) に過ぎないのである (長與¹⁾)。依て余は成る可く多數の材料を蒐めやうと企て、第 1 表の如き諸研究機關の御好意によつて其剖檢記録を調査し、記載の明瞭な原發性子宮癌屍體解剖例 275 を得、之に就て統計的調査を行つた。たゞ臨牀診斷が子宮癌とされて居ても解剖の結果子宮癌でなかつた例は勿論之を省き、記録を精査して子宮癌の轉移であることが容易に首肯せられるものを採り、孰れが原發か轉移か疑しいものは之を除外した。尤も子宮に他臟器の癌が轉移を來すことは稀で、Offergold²⁾が世界の文獻から僅に 22 例を蒐め得たに過ぎない程である。

此處に轉移と稱するのは原發腫瘍と二次的に發生した腫瘍との間に直接の連絡の無いものを云ふので、單なる癌腫浸潤とは明に之を區別した。此の轉移は肉眼的觀察の記録によつたもので若し顯微鏡的検査を行つたならば轉移數は當然増加するであらう。尙子宮の絨毛上皮腫は特に轉移率の高い腫瘍であるが之を除外したことは勿論で

*要旨は昭和 12 年第 29 回癌研究會學術集談會で演述した。

ある。

第 1 表

解剖場所	解剖年次	子宮癌屍體解剖数	轉移形成例数	比率
泉橋病院病理部	1909~1935	94	23	
東大病理學教室	1888~1935	83	35	
慶大病理學教室	1921~1935	23	16	
日赤本社病院病理部	1902~1933	16	8	
日醫大病理學教室	1913~1936	15	5	
慈大病理學教室	1921~1934	13	8	
千大病理學教室	1919~1935	11	7	
海軍軍醫校病理學教室	1923~1935	9	3	
同愛病院病理部	1930~1935	6	3	
名大病理學教室	1927~1935	3	3	
陸軍軍醫校病理學教室	1913~1935	2	2	
合 計	1888~1936	275	113	41%

2. 子宮癌の轉移頻度

A. 屍體解剖例に對する轉移頻度 (第1, 2表)

從來の解剖的材料による子宮癌の轉移頻度は第2表に示す如く報告者によつてかなりの相違がある。余の材料に於ても解剖例数の少い所では全例に轉移があつたり半数以上に之を認め得るものがあり、又多數の子宮癌手術施行例を解剖して居る泉橋病院などは轉移率が低い。従て少數の材料で決定す可からざるは明かで、内外の文獻を調べても余の例数ほき多數の材料による報告を見ない。

第 2 表

報告者	子宮癌屍體数	轉移比率	備 考
Schottlaender ²⁾ (1912)	94	62.7%	1900~1905 腹膜及び淋巴腺轉移を含む
石橋、鷹津 ¹⁾ (1915)	41	淋巴腺 6.8% 臓器 4%	東大病理學教室
Bejach ⁵⁾ (1919)	不明	98.9%	
原 田 ⁷⁾ (1921)	2	0	海軍軍醫學校 1911~1921
Kitain ⁷⁾ (1922)	75	65%	
Bilz ⁸⁾ (1923)	不明	69.7%	Jena 病理學教室 1910~1919
長 岡 ⁹⁾ (1924)	不明	17.1%	京大病理學教室
Kermauner ¹⁰⁾	123	17%	Wien 1924~1926 臓器轉移
Egenolf ¹¹⁾ (1930)	不明	28.6%	Göttingen 病理學教室 1921~1927
田 中 ¹²⁾ (1934)	15	86.7%	新大病理學教室
Hückel ¹⁵⁾ (1935)	59	25.4%	
緒 方 ¹³⁾ (1935)	40	15%	大阪帝大 1922~1932
石 川 (1943)	275	41%	諸大學病理學教室 1888~1936 臓器轉移及淋巴腺轉移

余の蒐めた子宮癌屍體解剖例總計 275 の中轉移を認めたのは 113 例で 41% の比率となる (第 1 表)。即ち子宮癌では轉移が特に少いとは云へない。

B. 臓器轉移の頻度と淋巴腺轉移の頻度

解剖的材料の中には既に手術によつて領域淋巴腺の剔除が行はれたものもあるが淋巴腺轉移を認めたのは 275 例中 86 例 (31.3%)、臓器轉移を認めたのは 74 例 (26.9%) である。次に轉移例 113 に就て檢べるに、淋巴腺のみの轉移は 39 例、臓器のみの轉移は 27 例で、前者の方が多けれども最も多いのは兩者の合併したもの 47 例である。要するに臓器と淋巴腺と兩者に轉移を來して居ることが最も多いが兩者を比較すれば淋巴腺の方に轉移が多く見られる。然し子宮癌に臓器轉移は稀なものであるとは云へない。

参考のために臓器轉移の頻度に関し從來報告された Schottländer³⁾ の 27.7%, Feilchenfeld¹⁵⁾ の 28.2%, Müller¹⁶⁾ の 21.5%, Andriezen u. Leitsch¹⁷⁾ の 24%, Riechelmann¹⁸⁾ の 24.8%, Redlich¹⁹⁾ の 35.3% を平均すれば 26.9% となつて偶然にも余の轉移率と一致して居る。

C. 年代別轉移頻度 (第 3 表)

年代別に轉移頻度を觀察するに 1888~1907 年に比して 1908~1917 には一旦減じ其次の 1918~1927 年には急に増加して居る。

第 3 表

年 代	解剖例數	轉移例數	臓器轉移例	淋巴腺轉移例
1888~1897 (明治 21~30)	2	1	1	0
1898~1907 (明治 31~40)	23	10	4	8
1908~1917 (明治 41~大正 6)	83	26	16	20
1918~1927 (大正 7~昭和 2)	78	38	25	27
1928~1936 (昭和 3~11)	89	38	28	31
合 計	275	113	74	86

又臓器轉移のみに就て見る時には年と共に増加の傾向を示して居り、殊に 1918 年以後に著明である。淋巴腺轉移には多少の増減はあるが餘り著しい變化が認められない。

斯の如き年代的變化は恐らくは手術の發達によつて手術可能癌即比較的早い時期の癌患者が多數收容せられ手術後不幸な轉歸を取つて解剖せられた爲に轉移率が低下し

たが、更に照射療法の勃興に依て患者の生命が延長せられ従て轉移形成の時日が與へられて再び轉移殊に臓器轉移が増加したのではないかと考へられる。此考察の根據としては剔除手術の行はれた157例では轉移49例(31.2%)であるのに比して剔除の行はれなかつた114例では轉移67例(58.7%)と云ふ高率を示して居るこゝ、又照射療法法の行はれた22例では轉移17例と云ふ如く最も轉移が多い事實が擧げられる。而て剔除手術は1903年以後に行はれ、照射療法は余の材料では1916年以後に行はれて居る。尙照射療法と轉移との關係に就ては後に論述する。又1908年以後には再發癌15例が解剖されて居るが其14例は轉移を形成して居る。

D. 年齢別轉移頻度 (第4表)

一般に癌發生は老人に多いが其發育は若年者に速かで豫後も亦甚だ不良であることには、長岡⁹⁾の統計に依れば轉移率の少いのは61~70歳で概ね若年に至るに従て轉移率は漸次多くなつて居る。之は一般癌腫に就ての報告であるが子宮癌に於ても同様の關係が認められるであらうか。Kermauner¹⁰⁾によれば Glück が Wien で集めた123例の解剖材料では老人に比して若い婦人に轉移が多いこと、Frommolt u. Weninger²⁰⁾ (1934)も30歳以下の若年婦人に於ける子宮腔部癌の豫後は高年者よりも明に不良であること云つて居るが轉移のこゝには觸れて居ない。

余の材料では年齢に關して特別著明な差異を認め難く殊に若年者に轉移が多い事實を證明しない。寧ろ50歳代に於て高率を示して居るのみならず概して高年者の方に轉移が幾分か多い結果を見る。又50歳代では臓器轉移も淋巴腺轉移も共に多く、體癌と頸癌とに分け或は剔除手術の行はれたものと然らざるものとに分けて觀察しても同様である。之は卵巢機能の廢絶する年齢であることと關係があるのではなからうか。

第 4 表

年 齡	解 剖 數	轉 移 例	臓器轉移例	淋巴腺轉移例
21~30	13	4	4	3
31~40	77	31	20	23
41~50	88	35	22	27
51~60	52	28	19	24
61~70	25	11	6	7
71~80	7	1	1	0
合 計	262	110	72	84

E. 子宮癌の種類別轉移頻度 (第5表)

子宮癌の種類に關して明な記載あるものを集めるに頸癌よりも體癌に轉移が多く、

頸癌の中では腔部癌よりも頸管癌に轉移が多い。尙體癌では臓器轉移、頸癌では淋巴腺轉移が多い。臨牀経過から見れば頸癌は進行が速いが體癌は緩慢で生存期間も長いから此間に轉移も自然多數形成されるものと思はれる。

第 5 表

種 類	解 剖 數	轉 移 例	臓器轉移	淋巴腺轉移
體 癌	12	8	8	5
頸 癌	152	66	41	53
頸 癌	頸管癌	16	8	7
	腔部癌	90	35	21

F. 他臓器癌との比較

同じく癌を云つても其發生臓器によつて轉移形成の盛なものゝ然らざるものゝがある。

(1) 轉移形成盛なもの：長與¹⁾は胸腺、腎、卵巢、膽囊、肺、胃、副腎、睪丸等の癌は轉移が多いを云ひ、鈴木²¹⁾は肺癌で95.7%に轉移を認め、長岡⁹⁾は乳腺(100%)、卵巢、膽囊、脾、肺及胃の癌を挙げ、田中¹²⁾も乳腺、卵巢、脾に多いを云ふ。臓器轉移を起し易いものゝして石橋・鷹津⁴⁾は乳腺、膽囊、長岡⁹⁾は皮膚、結腸、膽囊、肺、卵巢、肝、直腸、乳腺、脾、胃の癌を挙げ、淋巴腺轉移に関しては石橋・鷹津⁴⁾は乳腺、膽囊、胃、卵巢、原田⁶⁾は舌、乳腺、肝、肺、卵巢、顎部、腎、Bilz⁸⁾は肺、肝、乳腺の癌が轉移を來し易いを云つて居る。

(2) 轉移形成少きもの：長與¹⁾は咽頭、喉頭、頸部、舌、子宮、上顎、長岡⁹⁾は子宮、舌、皮膚、直腸、上顎及結腸、田中¹²⁾は大腸、食道、直腸、Bilz⁸⁾は喉頭、陰莖、直腸、Egenolf¹¹⁾は膀胱、食道、大腸、喉頭、直腸の癌を挙げて居る。淋巴腺轉移に就ては石橋・鷹津⁴⁾は顎部、肝、子宮、腸、直腸、原田⁶⁾は子宮、腸、膽囊、食道、胃の癌に少いを云ふ。

即ち子宮癌は多くの人から轉移の少いものゝされて居る。余が東大病理學教室の材料で調べた所では卵巢癌33例中31例に、腔癌4例中3例に、外陰癌9例中6例に、悪性絨毛上皮腫22例中21例に轉移を認めた。此等に比較すれば確に子宮癌は轉移頻度小なるものゝ云へるが41%の轉移率を證したのであるから轉移が稀であるゝか特に少いものゝは云へない。

3. 轉移を來した臓器

A. 臓器別頻度 (第6表)

Schottländer³⁾は肝12%、肺10.3%、肋膜5.6%、腎3%、甲状腺1.6%、腦、心

臓、副腎、骨各0.8%, *Curtillet*²²⁾は骨25.4%, 肺17.5%, 遠隔淋巴腺15.7%, 皮膚8.7%, 肝7.7%, 腦7%, 胃腸7%, 卵巣5.25%, 腎3.5%, *Blau*²³⁾は肝9%, 肺7%, 腎3.5%, *Kitain*⁷⁾は局所竝に遠隔淋巴腺14.3%, 肝12%, 腹膜8.2%, 肋膜6.1%, 大網4.1%, 腎及腸各4.1%, 肺, 脾, 副腎, 横隔膜, 骨髓, 腦, 硬腦膜, 心嚢, 膀胱, 卵管各2%, 軟腦膜1%, 石橋・鷹津⁴⁾は肝, 大網及腹膜各19.5%, 肺9.8%, 子宮7.8%, 卵巣7.3%, 腎4.9%, 脾, 膀胱, 骨各2.4%の轉移率を擧げて居る。*R. Meyer*²⁴⁾によれば轉移臓器としては肺最も多く, 次で肝, 腦, 皮膚, 皮下組織, 骨, 腔, 外陰, Bartholin 腺等が擧げられ稀に腹膜, 肋膜, 大網, 心嚢, 腎, 腸, 脾, 副腎等にも來る云ふ。以上の他に脾, 筋肉(横隔膜を含む), 尿管, 縦隔竇, 血管等にも稀に轉移が認められて居る。

余は275の解剖例中74例に臓器轉移を認めたが其數は第6表に示す如く, 肝最も多く腹膜, 肺之に次ぎ膀胱, 卵巣, 骨, 腎, 大網, 腸等にも稍々多い。而て腦, 食道尿管, 縦隔竇等の轉移は1例もなかつた。

第 6 表

轉 移 臓 器	例 數	轉移率	轉 移 臓 器	例 數	轉移率
肝	24	8.7%	腔	3	1.1%
腹膜(骨盤腹膜を含む)	21	7.6%	副 腎	3	1.1%
肺	20	7.3%	心 臟	2	0.7%
膀 胱	17	6.1%	胃	2	0.7%
卵 巢	13	4.7%	膽 囊	2	0.7%
骨	12	4.4%	脾	2	0.7%
腎	11	4.0%	横 隔 膜	2	0.7%
大 網	11	4.0%	子 宮 體	2	0.7%
腸	11	4.0%	外 陰	1	0.36%
脾	8	2.9%	甲 狀 腺	1	0.36%
皮膚及皮下組織	5	1.8%	血 管 内	1	0.36%
肋 膜	5	1.8%	筋 肉	1	0.36%
卵 管	5	1.8%			

單一臓器に轉移を見るもの34例, 2個以上の臓器に轉移を認めるもの40例, 其内2臓器轉移14例, 3臓器轉移7例, 4臓器轉移3例, 5臓器轉移5例, 6臓器轉移2例, 7臓器轉移6例, 8及9臓器轉移各1例であるが, 甚だ多數の臓器に轉移を形成して所謂全身的癌腫症の状態になつて居るものが2例, 別に淋巴腺轉移を伴ふものが32例である。

B. 轉移臓器

(1) 肺及び肋膜: 子宮癌の臓器轉移は肝と肺とに最も多いとされて居る。*Offergeld*²⁵⁾は血管

系或は淋巴系で5~7%に肺轉移が起ると云ひ、田中¹²⁾は6.7%、Schottlaender¹³⁾は10.3%、Bejach⁵⁾は27.3%、Bilz²³⁾は30.8%に見ると云ふ。Signorelli²⁰⁾は腔部癌手術から8年後に單獨肺轉移を來した例を、岡林²⁷⁾は手術後5年で單獨肺轉移で死亡した1例を報告して居る。余は20例(7.3%)に肺轉移を認めた。轉移経路は通常血管系によるが時として淋巴系によることもある。

余の20例中腔部癌6、頸管癌3、頸部癌4、子宮癌6、再發癌1、手術施行例6、非手術例14(内Ra照射例2)である。兩肺轉移10例、左肺3例、右肺2例、側不明5例。他臓器轉移を伴ふもの16例、淋巴腺轉移を伴ふもの13例である。多くは多數の轉移病竈が認められ、米粒大—拇指頭大—小兒手掌大等種々なる大さを示し血管内の腫瘍栓塞も見られる。結核病變を伴ふものは2例である。

肋膜への轉移に關しては石橋・鷹津⁴⁾は0%、Glück²⁸⁾は3.3%、Schottlaender¹³⁾は5.6%、Kitain⁷⁾は6.1%に之を見た。轉移系路は多くは淋巴系で胸廓内癌性淋巴腺や肺から、或は胸廓横隔膜系路で肋膜下面から來ると云はれる。

余は5例(1.8%)に肋膜轉移を認めた。腔部癌0、頸管癌2、頸部癌1、子宮癌1、再發癌1、手術施行例1、非手術例4例(内Ra照射例1)。兩側肋膜轉移1、左側3、右側1例。總ての例が他臓器の轉移を伴ひ又4例は淋巴腺轉移を伴ふて居る。體壁肋膜にも肺肋膜にも多數の小轉移竈が見られ漿液性或は血性滲出液を認めることが多い。余は全例に肺轉移を、1例に肺門淋巴腺轉移を認めた。

(2) 心臓及び心囊: Virchow は原發性腫瘍の發生多き臓器には轉移が稀であり反對も亦然りと云つたが、心臓は例外で原發性にも轉移性にも腫瘍を見ること稀な臓器である。石橋・鷹津⁴⁾は0%、Schottlaender¹³⁾は0.8%、Kitain⁷⁾は2%に轉移を認めた。淋巴系よりも血管系によることが多く、右室の方が左室より多いとせられる。余は2例(0.7%)に心臓轉移を認めたが頸管癌、再發癌各1例で共に他臓器竝に淋巴腺の轉移を伴ふて居る。1例は左室、他は右室及心囊の轉移である。

(3) 血管: R. Mayer²⁴⁾は頸管癌に於て屢々血管内に癌腫性栓塞を見たが體癌では稀であると云ひ、v. Franque²⁵⁾、Scheib³⁰⁾は子宮壁の靜脈に轉移を見たと云ふ。余は僅に1例の手術の行はれなかつた子宮癌屍で右總腸骨靜脈、精系靜脈に癌栓塞を形成せるものを認めた。此例では他臓器の轉移を認めない。

(4) 肝及び膽囊: Curtillet²²⁾は7.7%、Blau²¹⁾は9%、Schottlaender¹³⁾は12% (肝其他消化器系)、Glück²⁸⁾は13%、石橋・鷹津⁴⁾は19.5%、田中¹²⁾は20%、Bilz²³⁾は30.8%、Bejach⁵⁾は48.5%に肝轉移を認めて居る。主として血管系で轉移を來し時に淋巴系によつても起る。余は24例(8.7%)に之を認めたが他臓器に比して最高率を示して居る。腔部癌8、頸管癌1、頸部癌5、體癌1、子宮癌6、再發癌3、手術施行例7、非手術例17(内Ra照射例3)である。他臓器轉移

を伴ふもの 19, 淋巴腺轉移を伴ふもの 20 例。多くは左右兩葉に亘つて多數の結節を形成し粟粒大—指頭大—鵝卵大—小兒手拳大等種々の大きさを示す。肝の表面にも剖面にも證せられ其位置は一定しない。黄疸を來したものは 2 例ある。

膽囊轉移は其報告が稀である。余は僅に 2 例に之を認めたに過ぎない。其 1 例は手術の行はれない腔部癌、他は再發癌で共に他臓器及淋巴腺の轉移を伴ひ且つ黄疸を來して居る。1 例は膽囊の表面に、他は内面に多數の小結節を形成し周囲の淋巴腺には共に轉移が認められた。

(5) 胃及び腸(十二指腸, 小腸, 大腸, 直腸, 蟲垂): 胃轉移は漿膜轉移を除けば極めて稀で Willimsky¹¹⁾は 0.4% と云ひ、Reich³²⁾, 岡林³⁷⁾等の報告例がある。余は 2 例に之を認めたが 1 例は頸管癌、他は再發癌、前者は手術の行はれないもので共に他臓器及淋巴腺轉移を伴ひ、1 例は噴門に他の例は小彎に認められた。

腸轉移も稀で Willimsky¹¹⁾は 0.8%, Curtillet²²⁾は(胃腸轉移)7%, Schottlaender²³⁾は 7.8%, と云ふ。余は 11 例(4%)に腸轉移を認めた。腔部癌 2, 頸管癌 1, 頸癌 2, 子宮癌 2, 再發癌 4, 手術施行例 5, 他臓器轉移を伴ふもの 10, 淋巴腺轉移を伴ふもの 10 例。轉移部位は十二指腸 2, 小腸 3, 大腸 6, 直腸 1, 蟲垂 1 である。尙蟲垂轉移に関しては Reich³²⁾, v. Mihalkovics³³⁾等の例がある。

(6) 脾: Willimsky¹¹⁾によれば轉移率 0.15% で稀なものとせられ、Offergeld⁴⁾の 7 例、Reich³²⁾の 1 例等がある。余は僅に 2 例に之を認めた。それは共に腔部癌で手術の行はれなかつた例である。他臓器及淋巴腺轉移を伴ひ、1 例は脾頭に、1 例は脾全體に轉移を認める。轉移系路は血管系或は淋巴系による。

(7) 腹膜及び大網: 石橋・鷹津⁴⁾によれば腹膜及び大網の轉移は最も多い(19.5%)と云ひ、Kitain⁷⁾は 8.2% に腹膜轉移を見た。余は 21 例(7.6%)に腹膜轉移を認めるが大網と合せれば 32 例(11.6%)となる。腔部癌 7, 頸管癌 1, 頸癌 3, 體癌 2, 子宮癌 5, 再發癌 3, 手術施行例 8, 非手術例 12(内 Ra 照射例 3), 他臓器轉移を伴ふもの 18 例, 淋巴腺轉移を伴ふもの 18 例。定型的轉移部位は Douglas 窩で 12 例に明かに之を認め、其他横隔膜下面, 腹壁, 胃, 腸間膜, 小腸, 大腸, 膀胱等の腹膜面に粟粒大乃至鵝卵大の播種を形成して居る。腹水は 10 例に見られた。

次に余は大網轉移 11 例を認めた。腔部癌 4, 頸癌 2, 子宮癌 4, 再發癌 2, 手術施行例 3, 非手術例 8(内 Ra 照射例 1), 他臓器轉移を見るもの 9, 淋巴腺轉移を伴ふもの 9 例。播種種の形を呈するもの、鵝卵大に至る種々なる大きさの腫瘍を形成するもの、大網が捲縮して硬結を示すもの等がある。

(8) 腎: Schottlaender²³⁾は 3%, Curtillet²²⁾, (Blau²⁵⁾)は 3.5%, Kitain⁷⁾は 4.1%, 石橋・鷹津⁴⁾は 4.9% に腎臟轉移を見たに云ふ。余は 11 例(4%)に之を認めたが、腔部癌 2, 頸管癌 2, 頸癌 1, 體癌 1, 子宮癌 2, 再發癌 3, 手術施行例 5, 非手術例 6(内 Ra 照射例 1)である。他臓器轉移を伴ふもの 10 例, 淋巴腺轉移を見るもの 9 例。左側腎臟轉移 3, 右側 2, 兩側 5, 側不

明1例である。轉移は粟粒大乃至小指頭大の結節を多數に形成し、皮質にのみ存するもの及び皮質、髓質兩層を侵すものがあり、血管系で起るものと考えられる。

(9) 膀胱及び尿管: Kitain⁷⁾は2%, 石橋・鷹津⁴⁾は2.4%と云ひ長興¹⁾は子宮癌の轉移は膀胱に最も多いと報告し、Schottlaender²⁾は膀胱轉移は甚だ疑はしいものとして居る。余は後述の如く膀胱壁の癌浸潤を35例に認めたが若し之を轉移として取扱つたならば膀胱轉移が最高率を示すことになる。然し之は我々が臨牀的にも屢々經驗する如く原發部位からの連續的蔓延であるから除外せねばならぬ。剖検記録には明かに轉移形成と認め得る程度の詳細な所見を記載して居ない例があるから實数は更に少くなると思ふが余の調査材料には17例(6.1%)に轉移が記されて居る。腔部癌4, 頸癌4, 體癌4, 子宮癌1, 再發癌4, 手術施行例7, 非手術例10(内照射例4)。他臓器轉移を伴ふもの11, 淋巴腺轉移を伴ふもの12例。多くは膀胱後壁粘膜の尿管口に近き部位に轉移結節を形成して居る。

尿管は子宮癌の末期には周圍の浸潤によつて屢々壓迫せられるが、癌腫に對して抵抗が強く其管壁に癌浸潤を認めることは稀であり、癌轉移を見るは更に稀有である。文獻上 Rähle³⁵⁾, 杉山³⁶⁾等の轉移報告がある。余の材料中には1例も之を見出さなかつた。轉移は血管系或は淋巴系による。

(10) 副腎: Offergeld²⁵⁾によれば卵巢以外の内分泌臓器には子宮癌の轉移は甚だ稀であるとせられ、Willmsky³¹⁾は0.6%, Schottlaender³⁾は0.8%と云ひ、Offergeld²⁵⁾, Glück²⁸⁾, Reich³²⁾等の報告がある。余は3例に之を認めた。腔部癌2, 子宮癌1例、孰も手術は行はれず1例にはRaが照射された。總て他臓器轉移を伴ひ2例には淋巴腺轉移をも伴つた。右側のみを侵したものの2例。血管系轉移とせられて居る。

(11) 甲狀腺: Willmsky³¹⁾は0.6%, Schottlaender³⁾は1.6%に轉移を見たこと云ふが、余は僅に1例に認めたのみである。之は再發癌で左葉に轉移を認め、他臓器及び淋巴腺の轉移を伴ふて居る。淋巴系でも血管系でも轉移が來るとされる。

(12) 卵巢及び卵管: 卵巢は内分泌臓器としても性器としても他の臓器よりは轉移が多い。Schottlaender u. Kermauner³⁷⁾は2.25%, v. Mieluki³⁸⁾は2.4%, Curttillet²²⁾は5.25%, 石橋・鷹津⁴⁾は7.3%, E. Schmid³⁰⁾は16.5%, Dybowski⁴⁰⁾は18%に轉移を見ると云ふ。余は13例(4.7%)に之を認めた。其内腔部癌3, 頸管癌1, 頸癌3, 體癌2, 子宮癌3, 再發癌1, 手術施行例2, 非手術例9(内Ra照射2, 「レ」線照射2例), 他臓器轉移を伴ふもの8例, 淋巴腺轉移を伴ふもの9例。左側卵巢轉移2, 右側3, 兩側5, 側不明3例。v. Franque²⁹⁾などの記載には體癌に多く頸癌には稀であるとされて居るが余の材料では頸癌にも相當に見られた。又兩側轉移が多いと云はれるが半数は兩側性であつた。轉移は淋巴系により或は卵管腔を経て卵巢に接種轉移を來すとせられるが余の13例中3例に於ては卵管にも轉移が見られた。

卵管轉移は稀なもので子宮癌に於て卵管に繼發性病を生ずるのは連續的蔓延をしたものが多

い。解剖例に於ても此點に就て充分注意されて眞の轉移なるを確かめてあるかは多少疑はしいが、余は5例に之を認めた。腔部癌1、頸管癌1、頸癌2、體癌1例、何れも手術は行はれて居ない(Ra照射1例)。體癌に比較的多いと言はれて居るが余の材料は之に一致しない。4例は兩側卵管に轉移し、卵巣轉移を伴ふものは3例、淋巴腺轉移を伴ふもの4例である。Kundrat⁴¹⁾、Werner⁴²⁾、R. Meyer²⁴⁾、戸野原・竹内⁴³⁾等も卵管轉移を報告して居るが淋巴系轉移の外に卵管腔を通つて轉移が起る場合がある。

(13) 子宮: R. Meyer²⁴⁾によれば頸癌から子宮體の粘膜或は筋層内に轉移を來すことがあり、又體癌が頸管、腔部に轉移する場合がある。石橋・鷹津⁴⁾は7.8%に轉移があつたと云ふが、余は2例に之を認めた。共に手術の行はれなかつた腔部癌で他臓器及び淋巴腺轉移を伴ひ子宮體に轉移を來して居る。淋巴系路によるものと思はれる。

(14) 腔及び外陰: 繼發性に腔が侵されるのは多くは連續的蔓延によるもので轉移が形成されることは稀である。然しCova⁴⁴⁾、Schick⁴⁵⁾、Spencer⁴⁶⁾等は體癌からの轉移を報告して居る。余の材料中には3例の腔轉移がある。腔部癌、頸管癌、子宮癌各1例で何れも他臓器及び淋巴腺の轉移を伴つて居る。

外陰に轉移を來すは稀であるがSpencer⁴⁶⁾、Pfeiffer⁴⁷⁾、R. Meyer²⁴⁾、田原⁴⁸⁾、河野⁴⁹⁾等の報告がある。余は僅に1例に之を認めたのみであるが、手術の行はれなかつた子宮癌で他臓器及び淋巴腺への轉移と共に外尿道口下部に轉移を來して居つた。血管系或は淋巴系で逆行性に来る。

(15) 脾: 一般に癌腫の脾轉移は少いものとせられ、子宮癌に關してもBuday⁵⁰⁾は0.63%、Schottlaender⁵¹⁾は0.8%、Willimsky⁵¹⁾は1.0%、Riechelmann⁵²⁾は2.33%、石橋・鷹津⁴⁾は2.4%の頻度を擧げて居るが、余は8例(2.9%)に之を認めた。即ち其頻度甚だ少いとは云へない。長岡⁵³⁾、勝木⁵⁴⁾の統計調査の結果に於ても脾の癌轉移は左程少くないことを示して居る。

余の例は腔部癌2、頸癌2、子宮癌3、再發癌1、手術施行例2、非手術例6(内Ra照射1例)。脾の表面に轉移して居るもの2例、他は剖面に認められ、多くは粟粒大乃至豌豆大の結節を作つて居る。Offergeld⁵⁴⁾によれば脾臟轉移は廣汎なる血管系轉移を伴ふを例とすると云ひ、余の例に於ても8例中7例に多數の遠隔臓器の轉移が見られ、且つ淋巴腺轉移を伴ふて居た。

(16) 膈: Willimsky⁵¹⁾は0.2%、Schottlaender⁵¹⁾は0.8%、Krasting⁵²⁾は2.5%、Kaufmann⁵⁵⁾は3.44%と云ひ、Offergeld⁵⁴⁾は文獻から20例を蒐めたが、余の材料には1例も之を見出すことが出来なかつた。

(17) 皮膚及び皮下組織: Schottlaender⁵¹⁾は皮膚轉移は甚だ稀なものと云ひ、Willimsky⁵¹⁾は0.15%、Blau⁵⁶⁾及びDybowski⁴⁹⁾は約1%、Jeanneney、Lacassagne、Curtillet⁵²⁾は8.7%の頻度を擧げて居る。Offergeld⁵⁴⁾、Kaufmann-Wolf⁵⁵⁾、Friedl⁵⁶⁾、藤原⁵⁷⁾等は世界の文獻から約25例を集め其後岡林²⁷⁾、河野⁴⁹⁾、Friedl⁵⁶⁾、Holtermann⁵⁸⁾、Schopohl⁵⁹⁾等の數例が加へられた。余は5例(1.8%)に之を認めたが體癌2、子宮癌2、再發癌1、手術施行例4(内Ra照射1例)、非手

術例1(「レ」線照射)で、轉移部位は腹壁3、大腿内側、臀部各1例である。淋巴系及び血管系轉移の外に接種轉移がある。上述腹壁轉移中2例は手術創に於ける所謂接種轉移であつた。

(18) 筋肉及び横隔膜: 筋肉轉移は甚だ稀で Schottlaender⁽²⁾は文獻上性器癌11例を集め主として腰筋が附近の淋巴腺轉移から連續的に侵されると云つて居る。余の材料中には僅に1例に轉移が記されて居り、之は手術の行はれない子宮癌で右側腸腰筋に鳩卵大の轉移を形成したものである。Reich⁽³²⁾も同様轉移を來した腔部癌の1例を報告して居る。

横隔膜轉移は一般筋肉より稍多く Schottlaender⁽²⁾は子宮癌の轉移5例を集めた。余の材料には2例あつて、腔部癌、頸管癌各1例、何れも他臓器竝に淋巴腺の轉移を伴ふて居る。

(19) 骨: 骨轉移の頻度に関して Schottlaender⁽³⁾は0.8%, Willmsky⁽³¹⁾は1.7%, 石橋・鷹津⁽¹⁾は2.4%, Glück⁽²⁸⁾は3.25%, Limacher⁽³⁰⁾は5.7%, Curtillet⁽²²⁾は25.4%と云つて居るが、余は12例(4.4%)に之を認めた。剖検に際し骨の検査は必ずしも常に充分に行はれて居るとは云へないから轉移も見逃される場合があり、又眞の轉移に非ずして隣接淋巴腺轉移による骨潰瘍を轉移とみなすことがあるから注意を要する。

余の12例では腔部癌4、頸管癌2、再發癌5、斷端癌1で、手術施行例7(内「レ」線照射1例)、非手術5例。他臓器轉移を伴ふもの9例、淋巴腺轉移を伴ふもの10例である。轉移を來した骨は胸骨1、肋骨2、頸椎1、胸椎2、腰椎3、腸骨、恥骨、坐骨各1、大腿骨3、跟骨、脛骨各1であつた。E. Philipp⁽³¹⁾⁽³²⁾は骨轉移が從來吾人の想像する以上に多く且つ近年増加の傾向を示すが、之は照射療法竝に手術によつて患者の生命が延長せられ轉移形成の時を生ずるためだと云つて居る。本邦に於ても子宮癌骨轉移の臨牀報告は現在約15例に達して居る。

C. 淋巴腺轉移:

Blau⁽²⁸⁾は解剖例93の中74例に淋巴腺轉移を見、主として骨盤腔内の腺が侵され次で腰腺、後腹膜腺、鼠蹊腺等に轉移があつたと云ふ。解剖材料による淋巴腺轉移頻度に就ては長岡⁽⁹⁾は17.2%, Dybowski⁽⁴⁰⁾は28%, Dietrich⁽³³⁾は40%, Kitain⁽⁷⁾は40.8%, Russel⁽³⁴⁾は44%, E. Schmid⁽³⁹⁾は52.1%, Williams⁽³⁵⁾は72%と云ひ、Kroemer⁽³⁶⁾は多數の統計を平均すると44.5%となると云ふ。

余は275例中86例(31.3%)に之を認めた。根治手術の行はれた157例では轉移39例(24.8%)手術の行はれなかつた114例では轉移46例(40.4%)である。手術例は一般に早期の癌が多く又手術的に領域淋巴腺が腫大して居る時は剔除せられるから著しい差が存在するのである。最も屢々轉移を認めたのは骨盤腔内の領域淋巴腺即ち子宮周圍腺、腸骨腺、下腹腺、薦骨腺等54例(19.6%)、次に後腹膜腺47例(此内には骨盤腔内の腺も含まれて居るやうである)、鼠蹊腺20例、腸間膜腺15例、鎖骨上下窩腺頸部腺10例(所謂 Virchow, Troisier 轉移)、肝門及び門脈腺8例、縦隔竇、氣管枝周圍及び肺門腺8例、胃周圍及び十二指腸附近腺5例の順である。

大きさは拇指頭大位のものが多いが鵝卵大或は鷲卵大に至るものもある。屢々血管に沿つて團

塊状、凸凹不平の結節を形成し、數個の淋巴腺が互に癒着して居る。一般に質硬固であるが時に一部軟化し剖面乾酪化し灰白黄色の泥状物で充されて居るものもある。領域腺に就ては手術材料で觀察したので後述する。

4. 病理解剖學的所見と子宮癌の轉移

A. 一般狀態

(1) 榮養狀態：一般榮養狀態に關する記載あるもの 114 例に就て觀察するに剖検時に榮養不良である例に轉移が多く (60.4%)、榮養良好のものに少いが、榮養が良いものに於ても相當の (45.8%) 轉移が認められた。Riechelmann¹⁸⁾ も惡液質に陥つた婦人では 70% に、然らざるものでは 50% に轉移を見た云つて居る。榮養狀態が悪くなるに轉移を起し易いか否かは疑問であるが或は抗癌力が低下するのではなからうか。淋巴腺轉移と臟器轉移との關係では榮養不良のものに特に臟器轉移が多くはない。寧ろ榮養良好のものに臟器轉移が多い結果が得られたが之は數が少いので確實さは云へない。

(2) 體重：體重の記載あるもの 42 例を調べるに體重の軽いものに轉移が多く認められた。

(3) 貧血：貧血の認められたもの 49 例中轉移 14 例がある。然し手術施行例では該手術時の出血による貧血もあり得るから其貧血は轉移に對して意義を有しない。そこで非手術例中貧血明かなもの 16 例を調べるに其中 8 例に轉移が認められる。

B. 原發病竈の所見

(1) 子宮癌の發育型と轉移：發育型を大體外向發育 *exophytisches Wachstum* と内向發育 *endophytisches W.* の 2 型に分けて觀察するに、内向發育型に於て轉移が多く (27 例中 17 例轉移)、外向發育型に少い (39 例中 14 例轉移)。而て内向發育型には臟器轉移が比較的多く、外向發育型には淋巴腺轉移の方が比較的多い。尙潰瘍を形成して居るものを比較するに外向性發育型で破壊したものに轉移が多い。又一般に潰瘍を形成したものでは臟器轉移の方が多く見られる。

(2) 子宮癌の組織像と轉移：剖検記録に組織學的所見の記された例が少いので確實な結果を得難いが、扁平上皮癌 19 例中轉移 9 例、腺癌 7 例中轉移 5 例、基底細胞癌 7 例中轉移 6 例の割合であつた。

(3) 局所的變化と轉移：a) 骨盤結締組織に癌浸潤を來して居るものには轉移が多く 19 例中轉移 10 例を認めるが他の 9 例には轉移が見られなかつた。即ち浸潤が認められても轉移のない場合が相當存在するものである。b) 子宮體まで癌浸潤の及んで居

る頸癌 10 例中轉移は 6 例に認められた、即ち斯の如き進行を示すものには轉移が多い。c) 子宮溜膿腫を形成して居るもの 7 例中 3 例に轉移を認める。溜膿腫は必ずしも癌の進行を示すものではないから之は意義の少ないものと思ふ。d) 腔壁への癌浸潤が記載されたもの 37 例中轉移の認められるのは 21 例の多數を占めて居る。e) 膀胱壁へ浸潤して居るもの 51 例中轉移は 22 例に認められる。膀胱浸潤は比較的早くから起るものであるから、之が認められても轉移は多くない。但し尿瘻形成の 22 例では轉移 11 例に云ふ割合で、之は癌が進行した後に起る變化であるから當然のこゝである。f) 尿管周囲の癌浸潤によつて腎臓水腫、腎臓膿腫、尿管擴張を來したものは 95 例あるが其内 51 例に轉移があつた。g) 直腸壁に浸潤し遂に破壊して糞瘻を形成したものの 13 例に於ては轉移 10 例が認められた。

C. 主要臓器の病理解剖學的變化

(1) 肝の變化： 癌轉移の認められた 23 例に就て肝の重量を平均するに體重プロキロ 35 g となり、轉移の認められない 16 例では平均 28 g となる。即ち轉移例では肝重量の増加を來して居る。之は肝轉移のためではないか疑はれるが、肝轉移例に於ては平均 33 g であるから更にそれ以上に重くなつて居るのである。

其他肝の萎縮は轉移例では 14 例に、非轉移例では 19 例に見られた。

(2) 腎の變化： 腎の重量に関しては轉移形成の認められた 21 例の平均は體重プロキロ 3.84 g、轉移のない 17 例の平均は 3.53 g (左側腎) で大差がない。腎の脂肪變性及び濁濁に就ては轉移例の方に却つて少かつた。萎縮腎は轉移例の方に稍々多い。腎膿瘍の形成は轉移の有無に關係がないけれども子宮癌屍の剖検例中比較的屢々見られる變化である。

(3) 脾の變化： 脾は抗腫瘍性臓器に云はれるが轉移例に於て幾分か其重量を増し又萎縮も少い。體重プロキロ脾重量を比較するに轉移のある 25 例の平均は 2.29 g、轉移のない 15 例の平均は 1.89 g になつて居る。

(4) 心臓の變化： 心臓の體重プロキロ重量を比較するに轉移を認めた 48 例の平均は 6.69 g、轉移のない 33 例の平均は 6.89 g で兩者の間に殆ど差を認めない。心臓萎縮の認められたのは轉移例に遙に多かつた。

(5) 大動脈の變化： 癌腫發生と體質との關係に就ては從來多數の研究があるが動脈硬化症の發現と癌腫發生との關係に就ては A. Fraenkel⁶⁷⁾, M. Busch⁶⁸⁾, 落合⁶⁹⁾ 鈴江⁷⁰⁾, 田中⁷¹⁾等の調査があり、癌腫例では年齢の割合に動脈硬化症を有するものが少く又高度の硬化症は比較的少いと思はれ、癌腫と動脈硬化症とは體質的に相反撥し

て居るに云ふのである。今⁷²⁾も 104 例の癌を検し癌患者では動脈硬變發生の程度が弱いに云つて居る。

余の調査した所では血管病變の記載あるもの 103 例中硬化症の認められた 64 例では 30 例に、硬化症の認められない 39 例では 18 例に轉移があつた。即ち硬化症の有無による轉移率の差を見出さない。然し硬化の程度から云へば強い變化のあるものには轉移が少い。

5. 轉移と臨牀症狀との關係

發病から解剖までの經過年月と轉移との關係を知らうとしたが、發病の時は明かでないので次の如き臨牀的事項に就て調査した。

A. 生殖器出血：出血が始つて半年以内に剖検された例では轉移が少く半年以上に亙るものには多い。前者に屬するもの 36 例中轉移 12 例、後者に屬するもの 14 例中轉移 14 例である。此出血開始の時は必ずしも發病の時ではないが、出血持續の期間によつて發病からの經過に關し略々其長短を推測することが出来る。尙出血長期に亙るものには臓器轉移が多く見られ、淋巴腺轉移は却て其數が少かつた。

B. 子宮の可動性：臨牀所見で子宮がよく移動して居たもの或は手術時に周圍に癌浸潤の認められなかつた例では轉移極度少く、反之子宮に可動性なく浸潤の明に認められたものでは半数以上に轉移を見る。然し浸潤があつても轉移のない例がある。又一般に手術可能なりや否やを決するには子宮の可動性が重要な目標となるが、手術可能とされた 27 例中 7 例、手術不可能とされた 6 例中 5 例に轉移が認められた。

C. 疼痛：子宮癌が骨盤結締織に深く浸潤すると疼痛を起すものであるが、疼痛を訴へて居たものに轉移殊に臓器轉移が多く、疼痛のなかつた例では轉移が比較的少い。

D. 貧血：例數が少いが記録に貧血なしと記された例には轉移が見られず、貧血の強いものに轉移殊に臓器轉移が多い。之は生殖器出血が永く續いた場合の成績と一致するが、更に小此木・藝沼⁷⁰⁾が鼠癌の轉移に關する實驗に於て採血によつて高率なる臓器轉移を形成せしめた事實と一致するものである。

E. 赤血球沈降速度：子宮癌では一般に赤血球沈降速度は亢進するが亢進著明なものでも轉移のないものがあり、亢進著しからずして轉移を形成せるものが認められる。例數が少いので此關係に就ては斷定し難い。

F. 白血球數：例數が少いから不確實ではあるが白血球數の減少せるものに轉移が多く認められる。然し轉移例に於ても白血球が増加して居るものもある。白血球減少は照射療法と關係があり又増加は癌腫に細菌感染が加はつた時に著しいものであるから之は當然のことである。

G. 發熱：子宮癌の進行したものでは屢々發熱を來すが、發熱のある例には轉移が多く發熱のない例には轉移が少い。臓器轉移を有する 4 例では孰も發熱を見た。

6. 妊娠を合併した子宮癌の轉移

妊娠と子宮癌との合併例は比較的少いものである。妊娠が子宮癌に及ぼす影響に就ては發育抑制説、促進説、無影響説があり今日諸家の意見は未だ一致して居ない。妊娠合併の場合に轉移は如何なる影響を蒙るかに就ては記載が少い。

余は275例中9例に妊娠合併を見たが其内轉移を認めたのは5例で殊に淋巴腺轉移の方が多し。妊娠が子宮癌の發育を抑制するか促進するかの問題は別に論ずるこゝとするが、少くも淋巴腺轉移に關しては轉移が比較的多いことを認める。

7. 再發癌の轉移

子宮癌剔除手術後に再發癌を生じたものは其後極て不良で轉移も亦非常に多いものである。余は15例の再發癌中僅に1例を除き他の總ての例に於て轉移を認めたが、殊に臟器轉移と淋巴腺轉移とを併せて居るものが多く、淋巴腺のみの轉移を有するものは僅に3例に過ぎなかつた。

8. 照射療法及び剔除手術との關係

「 γ 」線或はRaによる照射療法は近年子宮癌に對して盛に應用されて居るが、本療法が癌轉移と如何なる關係を有するかに就ては未だ確實なる結論に達して居ない。山川⁷⁴⁾は少量の「 γ 」線照射で鼠癌の轉移形成が促進されることを云ひ、山本⁷⁵⁾も移植腫瘍を以て動物實驗を行つた結果、「 γ 」線不完全治療時には一般臟器轉移及骨轉移が増加する傾向を見、又一般臟器轉移は早期治療の場合には著しく抑制せられるが晚期治療の場合には相當の頻度と強度とを示し、時に非照射例を凌駕するものがあり、骨轉移は早期治療例には全く證明されず晚期治療例では對照に比し稍々頻數に發來するを認めたことを云つて居る。Kellock⁷⁶⁾等はRa照射、Lossen⁷⁷⁾は「 γ 」線照射で癌腫の轉移が増加するを云ひ、Wertheimer⁷⁸⁾は照射後に肝轉移が屢々起ることを報告して居る。反之Curtillet²²⁾、Jeanneney、Wangermez u. Rosset-Bressand⁷⁹⁾、Friedl⁵⁶⁾等は轉移増加に反對して居るのである。斯の如き見解の相違は照射方法、放射線用量、癌腫の進行程度、患者の放射線感受性、抵抗力などの差によつて起るものと思はれる。

余の材料中子宮癌根治手術の行はれた157例では轉移49例(31.2%)であるが、手術の行はれなかつた114例(手術不可能例及び照射療法施行例を含む)では轉移67例(58.8%)である。手術の行はれないものでは癌腫が既に蔓延して居た例を含むから轉移の多いのは當然のこゝと思ふ。更に之を照射療法の行はれたものゝ然らざるものゝに分けて觀察するに、照射例に於て轉移が多い。即ち照射した18例中轉移13例、照射しない96例中轉移54例が見られた。尙Ra單獨照射をした9例中轉移7例、「 γ 」

線單獨照射をした5例中轉移2例, Ra 及び「レ」線併用照射をした5例中轉移4例が認められた。但し之には手術後の照射例を含んで居ないが、後照射例を加へた22例に於ては轉移17例となり一層轉移が多くなつて居る。而て Ra 單獨照射例に轉移最も多く殊に臓器轉移が多いが, Ra「レ」線併用例では淋巴腺轉移のみで臓器轉移は1例も見られない。上述の結果から云へば照射療法は轉移形成を促進する場合がありますし、殊に Ra 單獨照射は臓器轉移を促すことがあるのではないかと疑はしめる。勿論本療法によつて患者の生命が延長せられ、轉移形成を來すべき時が與へられること云ふことも考慮されねばならないが、不適當なる或は不完全なる照射療法が全身的或は局所的抗癌能力を低下させたり或は癌腫を刺激して其發育を促進せしめることも有り得ると思ふ。

II. 臨牀的材料を基とした觀察

1. 研究材料竝に研究方法 (第7表)

剖検材料では既に子宮癌に對する手術が行はれて領域淋巴腺の剔除されて居るものがあり、又手術の行はれなかつた例に於ても領域淋巴腺に關する記載が不充分なものがあるから剖検例のみでは領域腺に關して確實な研究を行ひ難い。依て余は大多數自ら手術に際して觀察した臨牀例に就て剔除淋巴腺及び子宮癌の肉眼的竝に組織學的検査を行つた。其材料は次の如き230例で、手術に際し多少でも硬度が増したり或は腫大して轉移を疑はしめる淋巴腺は之を剔除し、ホルマリン液或は普通酒精中に固定して検査に供した。

第 7 表

手術場所	年代	子宮癌剔除手術例數	淋巴腺剔除例數	淋巴腺轉移例數
濱町病院	1912~1922	185	101	34
木下病院	1925~1935	101	44	23
泉橋病院	1929~1933	192	68	43
日本醫大	1934~1937	37	17	12
合計	1912~1937	515	230	112

2. 淋巴腺轉移の頻度

A. 手術例に對する轉移頻度 (第7表)

轉移の疑を以て剔除せられた淋巴腺の組織學的検査の結果轉移を證明したものを集めるに112例となる。即ち子宮癌剔除手術例515に對して21.7%, 淋巴腺剔除例230に對しては48.7%の頻度となる。解剖材料による領域淋巴腺轉移は19.6%であるが之は組織學的診斷でないから實數より少くなつて居る。Glockner⁸⁰⁾ (Zweifel) は18.2

%, 緒方¹⁴⁾は29.0%, Wertheim⁸¹⁾は32.5%, v. Rosthorn⁸²⁾は52.5%と云ひ報告者によつて著しい差がある。Winter⁸³⁾は多数の統計を集めて頸癌の淋巴腺轉移は平均33%に認められると云ひ、Gellhorn⁸⁴⁾も平均33.6%となると云つて居る。

B. 年齢別轉移頻度 (第8表)

體癌は例数が少いので頸癌のみに就て調べるに、30歳代の方に40歳代より僅に轉移形成が多いが年齢による著明な差は見られない。解剖材料に於けるが如く高年者に稍多く轉移を見るが例数が少いから其意義は疑はしい。

第8表 (子宮頸癌轉移)

年 齢	手術例数	轉移例数	轉移率
21~30	19	5	
31~40	129	30	23.3%
41~50	120	25	20.8%
51~60	62	15	
61~70	14	4	
合 計	344	79	22.9%

C. 子宮癌の種類別轉移頻度 (第9表)

子宮癌を頸癌と體癌、頸癌を更に腔部癌と頸管癌に分けて觀察するに第9表の如く、體癌は例数が少いから不確實であるが頸癌よりも轉移が多いやうに見える。頸癌の中では腔部癌よりも頸管癌の方に轉移が多い。之は解剖例調査の結果と一致して居る。

第 9 表

種 類	手術例数	轉移例数	轉移率
體 癌	13	4	(30.8%)
頸 癌	342	72	21.1%
頸 癌 頸管癌	46	11	23.9%
頸 癌 腔部癌	219	34	15.5%

3. 局所病理解剖學の所見と淋巴腺轉移

A. 肉眼的所見と淋巴腺轉移

子宮癌の發育型を便宜上内向性と外向性とに分けて觀察するに外向性發育型のもの114例中轉移28例(24.6%)、内向性發育型のもの222例中轉移52例(23.4%)で兩者殆ど同様の轉移率を示して居る。解剖材料では外向性よりも内向性のものに轉移殊に臓器轉移が多く、外向性のものには淋巴腺轉移が多く見られた。尙癌が破壊して潰瘍や空洞を形成して居るものでは轉移が多い。

B. 組織學的所見と淋巴腺轉移

扁平上皮癌では151例中62例に、腺癌では24例中7例に轉移を證明した。扁平上皮癌に就て其成熟度と轉移との關係を検するに、成熟型74例中27例に、中等成熟型(此内には成熟或は未熟組織を伴ふものを含む)60例中28例に、未熟型17例中7例に轉移を認める。腺癌に於ても所謂成熟型に轉移が比較的少い。尙轉移を形成するものゝ然らざるものとの間に特別な組織學的差異を見ることは出来ない。

4. 轉移を來した淋巴腺

A. 轉移を認めた領域竝に遠隔淋巴腺 (第10表)

腔部癌では下腹腺殊に左側に轉移を來すものが最も多く、次で腸骨腺、子宮周圍腺の順である。頸管癌では腸骨腺轉移の方が下腹腺轉移より僅に多い。頸癌を全部集めてみるに、76例中下腹腺54、腸骨腺49、子宮周圍腺24例である。尙2種以上の腺に轉移して居る例がある。子宮周圍腺では癌浸潤が骨盤結締組織内に進んで居ても腫大して居ない場合が屢々見られた。

第 10 表

種 類	總轉移 例 數	下腹腺	腸骨腺	子 宮 周 圍 腺	薦骨腺	内鼠 蹠腺	腰腺	閉鎖腺	鎖 骨 上 下 腺
腔 部 癌	34	25 $\begin{smallmatrix} 15 \\ 10 \end{smallmatrix}$	18 $\begin{smallmatrix} 10 \\ 8 \end{smallmatrix}$	12 $\begin{smallmatrix} 9 \\ 3 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 0 \\ 1 \end{smallmatrix}$	1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$		
頸 管 癌	10	8 $\begin{smallmatrix} 4 \\ 4 \end{smallmatrix}$	11 $\begin{smallmatrix} 6 \\ 5 \end{smallmatrix}$	7 $\begin{smallmatrix} 3 \\ 4 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 0 \\ 1 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$	
頸 癌	32	21 $\begin{smallmatrix} 12 \\ 9 \end{smallmatrix}$	20 $\begin{smallmatrix} 10 \\ 10 \end{smallmatrix}$	5 $\begin{smallmatrix} 4 \\ 1 \end{smallmatrix}$			1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$		
體 癌	4	4 $\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix}$	2 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 1 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$		2 $\begin{smallmatrix} 2 \\ 0 \end{smallmatrix}$
再 發 癌	1	2 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 1 \end{smallmatrix}$	2 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 1 \end{smallmatrix}$		1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$				
合 計	81	60 $\begin{smallmatrix} 34 \\ 26 \end{smallmatrix}$	53 $\begin{smallmatrix} 28 \\ 25 \end{smallmatrix}$	24 $\begin{smallmatrix} 16 \\ 8 \end{smallmatrix}$	2 $\begin{smallmatrix} 2 \\ 0 \end{smallmatrix}$	2 $\begin{smallmatrix} 0 \\ 2 \end{smallmatrix}$	3 $\begin{smallmatrix} 3 \\ 0 \end{smallmatrix}$	1 $\begin{smallmatrix} 1 \\ 0 \end{smallmatrix}$	2 $\begin{smallmatrix} 2 \\ 0 \end{smallmatrix}$

(上下2段に記した數字は上段左側腺、下段右側腺を示す)

次に左右側轉移を調べるに、兩側の腺剔除を行つた138例中轉移69例、左側のみの腺剔除を行つた66例中には轉移26例、右側のみの43例中には轉移15例であるが左側淋巴腺の剔除例數は總計204で其中轉移82例(40.2%)、右側剔除例數は總計181で其中轉移65例(35.9%)となり、左側の方に轉移が稍々多く見られた。

B. 淋巴腺の肉眼的所見

(1) 大さ: 轉移を來したものは通常肥大して居る。剔除された腺の大きさは小豆大以下のものから種々の大きさのものが有り最大なのは鶯卵大に達する。試に大きさを大中小の3種に分けて調べるに小86例中轉移11例、中110例中轉移62例、大24例中轉移23例となり、大きい腺に轉移が多く見られて居る。然し著しく腫大した腺に轉移を認めなかつたり、小さい腺に轉移を證

することもある。子宮周囲淋巴腺は特に小なるものが多く、下腹腺や腸骨腺には大なるものが多い。轉移を認めない淋巴腺の肥大は機能的肥大及び細菌感染による炎症性肥大である。(2) 形: Winter⁸⁰⁾の云ふやうに癌性淋巴腺は大體原形を保つて居る。轉移のない腺は比較的扁平なものが多く、轉移のある腺では通常其厚徑を増す。形は橢圓形、卵形のものが多く時に球形であり、表面は大體平滑であるが時として凹凸を示し、又隣接した腺が互に癒着して著しく凸凹不平な團塊を形成することもある。(3) 硬度: 轉移を來した腺は硬いのが通例である。時として腫大した腺が軟く波動を呈することもあるが、之は癌組織の變性によるものが多く、化膿のことは少い。尙轉移初期には硬度が増して居ない。(4) 色: 外面は淡赤色であるが幾分か灰白黄色調を帯びて居る。表面は淡赤色の結締繊維被膜で覆はれ、血管壁や骨盤壁から癒着を剥離すると其部分は灰白黄色調を帯びて居る。(5) 剖面: 轉移癌病竈は他の部分に比して赤色調が淡く灰白黄色調に富み結節状で周圍から區別される。初期には邊緣に之を認めるが進行すれば全面が斯る色調を呈して居る。轉移のない腺に於ても濾胞肥大著明なものでは癌轉移の初期と區別困難なことがある。肉眼的に轉移の有無を判定し難い場合がある。剖面に灰白帶黄色の濃厚な癌乳が見られることがある。又癌組織の軟化で空洞を形成し濃厚乳汁様或は膿様の液を容れて居たり、或は乾酪様物質で充されて居ることがある。(6) 癒着: 通常比較的大なる腺に之を見るが、腺相互間、骨盤壁、血管殊に腸骨靜脈其他閉鎖孔神經と癒着し其剥離甚だ困難なことがある。著しく大きい腺と思はれる場合に割を加へて精査し或は組織學的検査を行ふと強く纖維性或は瘢痕性に癒着した2-3個の腺であることを認めることがある。余は癒着の強い19例の淋巴腺を検査したが僅1例を除いて他の全例に轉移を認めた。

C. 淋巴腺の組織學的所見

(1) 被膜: 轉移を證明する例では多くは部分的或は全般的に結締繊維の増生によつて肥厚して居る。殊に癌病竈の部位に相當して肥厚し、淋巴腺の全體に轉移癌が擴がつて居る時には特に甚しいものがある。一般に轉移初期には肥厚がないが、相當に進んで居ても肥厚を見ない例がある。被膜中に癌組織を認めることは極めて稀であるが、被膜を通過する輸入淋巴管内に癌組織を證明した例はある(Abb. 1)。晩期の轉移例で腺實質が殆ど全く消失して居るやうな時でも被膜は著く肥厚し癌が周圍へ蔓延するのを防止する如き變化を示すことが多い。周圍から癌が被膜を破壊して腺實質内に侵入するやうな像は見られなかつた。被膜内の圓形細胞浸潤には著明なものを見ないが軽度の浸潤は肥厚した被膜に認められることがある。(2) 梁: 轉移例で被膜が肥厚して居る時に之から内部へ向つて走る梁も屢々同様に肥厚して居る。之は大體被膜の肥厚に一致し、癌組織の退行變性が強いものでは此結締繊維が増殖する。被膜と同様に此内に圓形細胞浸潤は認められるが癌組織によつて侵される像は見られない。(3) 淋巴竈: 轉移初期には邊緣淋巴竈に癌組織を認める。轉移形成は1個所から始るものとは限らない、連絡のない2個所の竈に癌組織を認めることがある。邊緣竈から索状及び中心淋巴竈に連續的に癌は進行蔓延する。

此等の淋巴竇は轉移の有無に關せず屢々著しく擴大して所謂竇カタルの變化を示し、内被細胞が腫大剝離し、白血球や滲出液が充滿して居るのを見る(Abb. 2)。(4) 實質組織: 轉移のない例で屢々肥大増殖を見るが、轉移例では皮質髓質共に癌組織のために壓排されて一部或は全體に互つて萎縮し(Abb. 3)、轉移が進行した時には遂に全く消失するに至る。皮質結節は轉移のない例では萎縮せるもの少く寧ろ肥大して居ることが多く、轉移例では萎縮して居るものが多い。一般に皮質に比して髓質の變化が著しい。轉移の認められない例では胚中心は高率に出現するが轉移例では實質の萎縮に伴つて胚中心の出現率が低下して居る。然し胚中心は比較的抵抗力が強いものゝ様で淋巴腺の殆ど半分までも侵されて居る場合でも胚中心は存在し核分裂著明なものがある。(5) 白血球浸潤: 轉移例の方に強く起り、白血球の種類としては淋巴球、プラスマ細胞、エオジン嗜好白血球、中性多核白血球、組織球等があり、單一種類の白血球浸潤は稀で通例多種種の白血球が見られる(Abb. 4)。此の白血球浸潤と原發部位の癌組織破壊との關係を検べると、破壊の著しい例に白血球浸潤が特に強いとは云へない、又特殊な種類の白血球が出現するやうなこともない。(6) 轉移癌組織: 癌組織の證明される部位は邊縁竇が最も多く次で中間、中心竇に連るもの更に實質を侵し遂に之を消失せしめて腺全體に擴がつて居るもの等がある。大凡轉移例の3分の1は腺の小部分な、他の3分の1は大部分を、残りの3分の1は腺全體を侵して居る。原發癌と轉移癌との成熟度を比較すると多くは一致して居るが少数例では不一致を示し、成熟型の轉移が中等度成熟であつたり、未熟型の轉移に成熟型を認めることがある。成熟度に關しては精細に檢すれば同一の癌腫に於ても其部位によつて成熟度が一定しないので各型が混在するものが屢々あるから不一致と云ふことの確實性は多少疑はれるが、概ね轉移癌の方が成熟度が進んで居るための不一致である。

扁平上皮癌の轉移は扁平上皮癌である可きだが2例に於て腺癌の像を示して居る。之は同時に腺癌を合併して居たものではなからうか。緒方¹⁴⁾は腺癌と扁平上皮癌とを合併せるもの4例では轉移の全部が腺癌であつたと云つて居る。余の多數の例では轉移癌の組織像は原發癌のそれと甚だ酷似して區別し難く、巨大細胞の形成、核分裂の頻度、發育の態度、退行變性の狀態等極めて相似たものがある。間質組織の肉腫性變化は1例も認められなかつた。

原發癌と轉移癌との白血球浸潤狀態を比較すると、其程度は一致しないものゝ方が多く、又白血球の種類に就ても一致するとは云へない。

一般に轉移癌に於ては癌組織の周圍に結締組織纖維が増加し、淋巴腺の被膜及び梁の肥厚を來し、一方癌組織は發育を抑制せられるものゝ如く、細胞の分化が進んで角化剝離するもの多く、此の剝離、變性した細胞は瀦留して囊胞狀となり、之を取囲む癌組織は其外周の増殖し癰疽化した結締組織との間に壓迫せられて壊死に陥るものがある(Abb. 4)。其他癌細胞は多數著明な退行變性を示し(Abb. 5)、癌胞巢は小さくなり癰疽様に變化した結締組織内に島嶼狀に散在するやうになつて、恰もRaや⁶⁰Co線照射を行つた時に見られるが如く治癒を營みつゝあるやうに思はれる

像を示す場合がある (Abb. 6, 7)。即ち之に由ると淋巴腺には抗癌性能力があると思はれる。
(7) 子宮内腫症: 淋巴腺實質内に Endometriose を證明した例が 2~3 あるが其内の 1 例では癌轉移と相拉んで Endometriose の像が見られた (Abb. 9)。(8) 妊娠を伴ふものに於ては淋巴腺内に脱落膜細胞の集簇を認めた例がある。之を轉移と誤認せぬやうに注意せねばならぬ (Abb. 10)。

5. 淋巴腺轉移と臨牀的症狀との關係

A. 榮養狀態並に食慾: 一般に榮養の衰へた者に轉移が多く見られるが、榮養の良い脂肪過多の人にも轉移のあることがあり、榮養の甚だ悪い所謂癌惡液質に陥つた者に轉移の認められない場合がある。食慾不良のものでは食慾尋常なものよりも轉移が稍多く見られた。B. 貧血: 貧血の強いものに轉移多く、貧血の軽いものに轉移が少いが、之も榮養狀態と同様に一定した關係は見出されない。C. 生殖器出血: 子宮癌の大多數に生殖器出血を見るから出血の有無は問題ではない。多くは出血開始後半年以内に手術が行はれて居るが、出血持續期間と轉移の有無との間に特殊の關係を見ない。之は臓器轉移と異なる所である。D. 帶下: 多くの例に帶下を認めるが、癌が破壊し之に傳染が加はれば特に帶下は増量し惡臭を放つ。所謂癌腐膿のある場合には轉移が多く、帶下の持續期間長きものでは轉移が屢く見られる。E. 子宮の可動性並に癌の進行度: 癌が骨盤結締組織や膀胱壁に浸潤すると子宮の可動性が失はれて行くが、余は可動性充分なもの 121 例中轉移 39 例、稍々不良なもの 65 例中轉移 31 例、不良なもの 12 例中轉移 7 例を見た。即ち可動性が悪くなるに従つて轉移は増加するが、可動性の失はれたものに於ても轉移の認められない場合がある。

次に進行度を國際聯盟の分類に従つて 4 度に分けると I 度 104 例中轉移 22 例、II 度 92 例中 50 例、III 度 7 例中 7 例、IV 度 0 の割合で、癌の進行と共に轉移が増加することは明かに認められる。F. 疼痛: 癌浸潤が骨盤結締組織へ擴ると斷續性或は持續性の疼痛を來すが之は癌が進行したことを示す症狀とせられる。疼痛を訴へるものには轉移が多く見られるが、疼痛があつても轉移の見られない例があり又疼痛がなくても轉移の認められる例がある。G. 赤血球沈降速度: 轉移形成を認めた 53 例の沈降速度 1 時間値 (Westergren 法) の平均は 46.5mm、轉移のない例では 40.7mm である。概して轉移例の方が餘計に亢進して居るが、轉移のない例でも著明な亢進が見られたり、轉移があつても亢進の見られない場合がある。H. 白血球數: 子宮癌患者では往々白血球増加を見るが轉移例では増加が稍多い。轉移のある 18 例の平均白血球數 7.958 に對し轉移のない 29 例の平均は 6.687 であつた。尙轉移例の中に白血球減少著明な例も認められる。I. 發熱: 他の惡性腫瘍の時と同様に子宮癌が進行して原發部が破壊傳染したり領域淋巴腺にも傳染が擴つたり或は傳染はなくとも癌組織の破壊が起れば發熱を來す。従て發熱例では癌が進行して居ることが多いから轉移も多からうと考へられるが、調査の結果では轉移のない例に却て發熱を見ることが多い。但し 37.5 以下の微熱が多いので 37.5 以上の例のみを集めると轉移例が稍々多數を占めて居る。J. 蛋白尿: 轉移例に於ては蛋白尿を認めることが

稍多い。

6. 妊娠と合併した子宮癌の轉移

妊娠を合併した子宮癌 11 例を手術したが、淋巴腺を剔除したのは其内 5 例、轉移を證明したのは 2 例である。之は非妊娠時の例と同様の割合である。從來多くの人は妊娠中には子宮癌は急速に發育し轉移形成も早いものと考えたが、之に反して A. Mayer⁸⁵⁾, Gross⁸¹⁾等は寧ろ轉移は少い云つて居る。此問題に就ては改めて論ずることにするが少くも余の手術材料に據ては明かな促進を來すことは云へない。

7. 再發癌の轉移

再發癌は之を局所再發(或は創傷再發)、淋巴腺再發及轉移性再發の 3 種に分つことが出来る。余は再發癌 33 例を経験したが局所再發最も多く 24 例を占め、腺再發は 7 例、轉移性再發は 2 例である。此等の再發例で第 1 回手術の際淋巴腺轉移の證明されたのは 11 例である。解剖材料では再發癌の殆ど全例に轉移を認めたが臨牀材料では再發癌の開腹手術は僅に 1 例に過ぎず、此例では下腹淋巴腺に轉移を見た。余の材料中多數のものに手術後再發豫防の意味で「レ」線照射が行はれたが其目的を十分に達して居ないのは遺憾である。上記 33 例中 23 例は後照射の行はれたものである。

8. 淋巴腺轉移と子宮癌の療法

現今子宮癌の療法としては廣汎子宮剔除術と Ra 及レ線による照射法とがある。剔除手術には腔式と腹式とがあり、腹式には淋巴腺剔除が充分に行はれる利點が、腔式には第 1 次死亡率の低い長所がある。然し余の調査した所では手術の行はれた子宮癌の 21.7% に淋巴腺轉移が存在するから腹式手術を選んで腺探索を充分にすべきものと思ふ、而て第 1 次死亡率は手術前の諸検査を嚴密に行つて準備を完全にしたり、麻醉法、手術法の改良や後療法の強化などを行ふことに依て之を低下せしむればよい。

次に腹式手術に際し骨盤結締織を淋巴腺と共に廣汎に剔除する方針が一般に採られて居るが、之に關しても未だ意見の一致を見たことは云へない。既に轉移して居る認められる淋巴腺は勿論破壊せぬやうに注意して剔除せねばならないが、子宮周囲の結締織と連續した状態で剔除の方がよい。血管殊に腸骨靜脈と癒著して居る場合には剪刀の先端で鈍性に剝離すれば血管損傷は殆ど起さない。前述の如く轉移を有する淋巴腺は腫大し且つ硬度を増して居るから、斯のやうな腺を放置してはならない。然し硬度に變化のない健常と思はれる小なる淋巴腺は之を除去する必要があるか否かは問題である。組織學的所見から考へるに淋巴腺には癌腫を抑留し、其の周圍を結締織で包圍し、癌組織の退行變性を來さしめる如き抗癌性機能を有するやうである。骨盤結

締結も淋巴腺と共に網状内被細胞系の組織として防衛的機能を持つものたるを思へば、總ての場合に之を廣汎に剔除するは果して當を得たるものか否か疑はざるを得ない。

放射線が子宮癌に有効であることは疑なき事實であるが、骨盤腔の轉移淋巴腺に對しても其効果を期待し得るであらうか。既述の如く余は剔除手術後レ線後照射を行つて再發豫防に努めたにも拘はらず癌再發(腺再發を含む)を屢々見た。レ線照射が却て再發を増す如き所見はないが少くも今日までは效果不確實なものがある。之は照射量及照射術式等技術的方面の關係があるから今後の改良進歩を待たねばならない。尙放射線が淋巴腺組織に對して如何なる影響を及ぼすか、癌組織と淋巴腺組織との放射線に對する感受性の差異等を明かにする必要があり、本療法によつて全身的或は局所的抗癌性を低下せしむることをなきやうに努めねばならぬ。

III. 總括竝に考按

1. 轉移形成は再發と共に癌腫の治癒に密接な關係を有し、其豫後をトシ治療を講ずるに當り重大な意義を持つものであるが、子宮癌の轉移に關しては從來其研究が少く、殊に我國に於ては多數の材料による報告がない。

2. 余は原発性子宮癌屍體病理解剖例 275 の記録に依て主として内臟轉移に關する調査を行ひ、又大多數自ら子宮癌剔除手術に際して觀察した臨牀例 230 に就て淋巴腺轉移に關する研究を行つた。

3. 病理解剖的材料を基として觀察した結果は次の如きものである。

(1) 解剖材料によつて轉移頻度を檢べるに、275 例中 113 例 (41%) の轉移があり子宮癌に於ては轉移が特に少いとは云へない。而して淋巴腺轉移を認めるのは 86 例 (31.3%)、臟器轉移は 74 例 (26.9%) であるが最も多いのは臟器、淋巴腺兩轉移を合併するもので淋巴腺のみの轉移は之に次ぎ、臟器のみの轉移が最も少い。尙臨牀材料では臟器轉移は稀であるが其結果から子宮癌の臟器轉移を直に判斷してはならない。

解剖材料を年代別に觀察するに臟器轉移は年と共に増加の傾向を示し殊に 1918 年以後に著明である。之は我國で照射療法が行はれ始めた時期に大體一致するに、該療法の行はれた例に轉移が多く見られる點なきから放射線と轉移形成との間に關係の存すべきことが推測される。

年齢に關しては著しい差異を認め難く殊に若年者に轉移が多いと云ふことは證明出來ない。寧ろ高年者に多少轉移が多い結果を見た。之は卵巢機能の廢絶と關係を有す

るのではなからうか。

子宮癌の種類に關しては頸癌よりも體癌に轉移が多く、腔部癌よりも頸管癌に多い。又體癌では臟器轉移、頸癌では淋巴腺轉移の方が多い。

一般に子宮癌は轉移の少いものにされて居るが余の調査した卵巢癌、腔癌、外陰癌、惡性絨毛上皮腫等の轉移に比較するに確に少いが、特別に少いものとは思はれない。

(2) 74例に臟器轉移を認めたが、肝に最も多く次で腹膜、肺、膀胱、卵巢、骨、腎、大網、腸、脾、皮膚及皮下組織、肋膜、横隔膜及筋肉、卵管、腔、副腎、心臓、胃、膽囊、脾、子宮體、外陰、甲狀腺、血管内の順である。腦、食道、尿管、縱隔竇等の轉移は見られなかつた。單一臟器の轉移は34例、2個以上の臟器に轉移するもの40例である。余は各轉移臟器に就て原發癌の種類、手術、放射線療法との關係、病理解剖學的變化等を調査した。

(3) 屍體の一般狀態に關しては營養不良例、體重輕き例及び貧血著明な例に轉移が多く見られる。

(4) 子宮癌の内向發育型に轉移多く外向發育型に少い。然し潰瘍を形成せる外向型には屢々轉移を見た。癌の組織像と轉移との關係は例数が少いために不確實ではあるが、腺癌及基底細胞癌では比較的轉移が多い。

(5) 局所的病變として癌浸潤が骨盤結締織や子宮體、膀胱壁に及ぶもの及膀胱癒、腎臓水腫、尿管擴張等を來した例には轉移率が高い。

(6) 癌轉移の認められる例に就て主要臟器の病理解剖學的變化を見るに、肝及び脾は其重量(體重プロキロ)を増し、腎では萎縮せるもの稍々多く、心臓にも萎縮が多い。動脈硬化症の有無と轉移との關係は見ないが強い硬化症のあるものには轉移が少かつた。

(7) 臨牀症狀と轉移との關係を見るに、生殖器出血が長く續いたもの及び貧血強きものに轉移殊に臟器轉移が多く、子宮の可動性がよく保たれて居るものには轉移が少い。疼痛を訴へた者には轉移殊に臟器轉移が多いが之は癌腫が進んだ場合に起る症狀であるから當然である。其他發熱例にも轉移が多い。

(8) 妊娠を合併した子宮癌に於ては淋巴腺轉移が多く見られる。

(9) 再發癌に於ては殆んど全例に轉移を認める。殊に淋巴腺轉移と臟器轉移とを合併したものが多い。

(10) 照射療法殊に Ra 療法の行はれた例に轉移が多く見られる。該療法も其用量、

方法の如何或は患者の感受性、抵抗力等の關係から轉移形成を促進する場合があるのではないかと疑はれる。勿論該療法によつて生命が延長し轉移を來すべき時が與へられることも考へねばならない。

4. 臨牀的材料を基として觀察した結果は次の如きものである。

(1) 臨牀的材料によつて淋巴腺轉移の頻度を調べるに手術例數 515 に對して 21.7% の轉移となり、淋巴腺剔除例數 230 に對しては 48.7% となる。年齢との間には特別の關係が見出されない。體癌と頸癌とを比較すれば體癌に多く、頸癌の中では腔部癌より頸管癌の方に多い。之は解剖材料によつて得た成績と一致する。

(2) 子宮癌發育型による差異は見られないが、空洞や潰瘍を形成して居るものには轉移が多い。組織像に就ては腺癌の例數が少いから不確實であるが扁平上皮癌に轉移が多く見られ、其の成熟型に於て比較的轉移が少い結果を得た。

(3) 腔部癌では下腹腺の轉移最も多く次で腸骨腺、子宮周圍腺の順であるが、頸管癌では腸骨腺の方が下腹腺より僅に多い。尚ほ左右側を比較すると左側に稍多く見られる。

轉移は腫大して硬度の増して居る淋巴腺に證明せられることが多い。多數の腺が互に癒著したり骨盤壁、血管壁等に癒著して居る場合には之に轉移を認むるを例とする。淋巴腺の割面に於て轉移病竈は灰白黄色を呈し往々軟化して居る。

(5) 淋巴腺の被膜は屢々肥厚して居るが此所に癌組織を認めることは稀である。梁も同様に肥厚するものが多く、時として癌組織を包圍して瘢痕様に變化して居る場合がある。之は癌に對する防衛的變化と云ひ得るのではなからうか。然し總ての例に斯やうな變化があるのではないから特に抗癌性能力を有するものに見られるのであらう。淋巴竇は轉移例では擴大して居り、先づ邊緣竇に癌組織が入り漸次中心竇へ進行する而して終には腺全體を癌組織で充すやうになる。又轉移のない例でも淋巴竇は著しく擴大し所謂竇カタルの像を示すものが多い。之も一種の反應性變化と見るべきであらう。實質組織は癌によつて壓排せられ遂に消失するに至るが、皮質の胚中心は比較的抵抗力が強く其核分裂像も著明なものがある。多數の例に白血球浸潤が認められる。少數例に Endometriose を認めた。

(6) 轉移癌の組織學的所見は原發部位の所見と酷似して居るが其成熟度は必ずしも同一ではない。之は同一の癌腫に於ても其部位によつて成熟度が一定しないで各型が混在したり或は變化して行くものであるから當然のことである。一般に癌組織の周圍には結締組織の増殖が多く之は遂に瘢痕化し、包圍せられた癌組織は其發育を抑制せら

れるやうで、屢々著しい退行變性や壞死に陥る。斯くの如くにして恰も照射療法を行つた時に見らるゝが如き變化を來し、一種の治癒機轉を營みつゝあるやうに思はれるものがある。之に由るミ淋巴腺には抗癌性或は癌防衛性能力があるミ推測される。

(7) 臨牀的に栄養の衰へた者、貧血の強い者、帶下が永く續く者、子宮の可動性が不良な者、癌浸潤が附近へ進行して居る者、疼痛を訴へる者には轉移が多い。出血ミ轉移ミの間には明かな關係を見なかつた。轉移例では赤血球沈降速度は通例亢進して居る。

(8) 妊娠合併例の轉移は非妊娠時のものミ同様で、此材料のみでは妊娠が子宮癌の發育を促進させるミか抑制するミか云ふ問題を解決するミは出来ない。妊娠時の淋巴腺内に脱落膜細胞の集簇を認めた例がある。之を癌轉移ミ誤らぬやうに注意せねばならぬ。

(9) 子宮癌の手術方法ミしては手術施行例の21.7%に淋巴腺轉移を認めたから、腺剔除の容易に行はれる腹式剔除術を選ぶ可きものミ思ふ。又手術に際しては硬く腫大したり癒著を來して居る淋巴腺は注意して之を剔除せねばならぬが、癌腫に對して一種の防衛的機能を營むミ解せらるゝ如き組織的變化を認める以上は健常なる淋巴腺を周圍の骨盤結蹄織ミ共に廣汎性に除去するミは果して當を得たものであるか否か疑はざるを得ない。照射療法を應用するに際しては不完全なる照射を戒め又患者の全身の抵抗力或は局所的抗癌性能力を低下せしめないやうに努めねばならぬ。

IV. 結 論

從來子宮癌は轉移を來すミ少きものミせられて居たが、病理解剖的材料に據れば41%に轉移を認め、臟器轉移も26.9%に達し肝、腹膜、肺、卵巢、骨、腎等殆んミあらゆる臟器に之を認める。又臨牀的材料に據れば手術施行例の21.7%に淋巴腺轉移を見るから子宮癌は特に轉移少きものミ云ふミは出来ない。殊に領域淋巴腺には比較的早くから轉移を來すものである。故に吾人は出來得る限り早期に診斷を確定し速に剔除手術或は照射療法を行はねばならぬ。手術に際しては特に領域淋巴腺の轉移に注意し疑はしき淋巴腺の除去を怠つてはならぬ。又不完全なる照射療法は却て轉移形成を促進するものではないかミ云ふ疑があるから本療法に關しては今後更に研究を進め以て癌征服の目的を達成しなければならぬ。

獨筆にあたり恩師緒方教授の御指導を深謝し、貴重なる材料を惠與せられたる諸研究機關の主任各位に謝意を表するものである。

文 獻

- 1) 長興又郎, 癌特別號, (昭和8年). 2) *Offergeld*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 64, (1909).
- 3) *Schottlaender*, Die Erkrankungen d. weibl. Genitales in Beziehung z. inneren Medizin von Frankl-Hochwart, Noorden, Strümpell, II Bd. (1912). 4) 石橋松藏, 鹽津三郎, 癌, 9年3冊, (1915). 5) *Bejach*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 16, (1919). 6) 原田綱橋, 癌, 15年3冊 (大正10年). 7) *Kitain*, Virch. Arch. Bd. 238, H. 2 (1922). 8) *Bilz*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 19, (1923). 9) 長岡徳太郎, 日本病理學會誌, 14年, (大正13年). 10) *Kermauner*, Biologie u. Pathologie d. Weibes v. Halban-Seitz, Bd. IV, (1928). 11) *Egenolf*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 31, (1930). 12) 田中長治, 癌, 28卷, 1號, (昭和9年).
- 13) *Hückel*, Zbl. Gynäk. Nr. 24, (1935). 14) 緒方十右衛門, 中川正路, 新澤輝一, 過去24年間に於ける我教室子宮癌腫治療成績, 大阪, (昭和10年). 15) *Feilchenfeld*, Zit. n. *Schottlaender*. 16) *Müller*, Therapie d. Gegenwart, Nr. 11, (1909). 17) *Andriezen u. Leisch*, Zit. n. *Schottlaender*. 18) *Riechelmann*, Berlin. klin. Woch., (1902). 19) *Redlich*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 5, (1907). 20) *Frommolt u. Weninger*, Zbl. Gynäk. Nr. 35, (1934). 21) 鈴木哲夫, 癌, 27卷, 1, 2號, (昭和8年). 22) *Curtillet*, Rev. franç. Gynéc. 32, (1937). Ref. Ber. H. 9, Bd. 34, (1937). 23) *Blau*, Inaug. Diss. Berlin, (1870), Zit. n. *Winter*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 27, (1893). 24) *Meyer, R.*, Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol. v. *Henke u. Lubarsch*, Bd. VII, Teil I. 25) *Offergeld*, Arch. f. Gynäk. Bd. 87, (1909). 26) *Signorelli*, Ref. Zbl. Gynäk. Nr. 24, (1924). 27) 岡林秀一, 近畿婦人科學會雜誌, 14卷, 1號, (昭和6年). 28) *Glück*, Zit. n. *Kermauner*. 29) v. *Franqué*, Verh. dtsch. Ges. Gynäk. 1899, Handb. d. Gynäk. v. Veit-Stoeckel, VI Bd. I Hälfte, (1930). 30) *Scheib*, Arch. f. Gynäk. Bd. 87, (1909). 31) *Willinsky*, Inaug. Diss. Berlin, (1904), Zit. n. *Schottlaender*. 32) *Reich*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 104, (1933). 33) v. *Mihálkovic*, Zbl. Gynäk. Nr. 17, (1910). 34) *Offergeld*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 63, (1908). 35) *Rühle*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 74, (1913). 36) 松山順, 臨牀產科, 15卷, 2, (昭和15年). 37) *Schottlaender u. Kermauner*, Zur Kenntnis d. Uteruskarzinoms Berlin, (1912). 38) v. *Mieluki*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 13, (1916). 39) *Schmid, E.*, Über Ovarialmetastasen bei Carcinoma uteri. Inaug. Diss. Zürich, (1926). 40) *Dybowsky*, Zur Statistik d. Gebärmutterkrebses. Inaug. Diss. Strassburg, (1886), Zit. n. *Offergeld*. 41) *Kundat*, Arch. f. Gyn. Bd. 80, (1906). 42) *Werner*, Arch. f. Gyn. Bd. 101, (1913). 43) 戸野原健兒, 竹内善次郎, 臨牀產科, 11卷, 6號, (昭和11年). 44) *Cova, E.*, Ref. Zbl. Gynäk. (1907). 45) *Schick*, Zbl. Gynäk. Nr. 22, (1907). 46) *Spencer*, J. Obstetr. 30, No. 2, (1923). 47) *Pfeiffer*, Ref. Ber. Gynäk. Bd. 8, (1925). 48) 田原恒, 臨牀產科, 12卷, 4號, (昭和12年). 49) 河野幾雄, 臨牀產科, 12卷, 7號, (昭和12年). 50) *Buday*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 6, (1909). 51) 勝木任, 日本病理學會誌, 14年, (大正13年). 52) *Krasting*, Z. f. Krebsforsch. Bd. 4, (1906). 53) *Kaufmann*, Zit. n. *Schottlaender*. 54) *Offergeld*, Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 29, (1909). 55) *Kaufmann-Wolf*, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 114, (1913). 56) *Friedl*, Zbl. Gynäk. Nr. 33, (1934).

- 57) 藤原公平, ケレンツゲビート, 13 年, 7 號, (昭和 14 年). 58) *Holtermann*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 114, (1937). 59) *Schopohl*, Zbl. Gynäk. Nr. 17, (1938). 60) *Limacher*, Virch. Arch. Bd. 151, (1898). 61) *Philipp, E. u. Schäfer, G.*, Berlin, Julius Springer (1933). 62) *Philipp, E.*, Zbl. Gynäk. Nr. 17, (1934). 63) *Dietrich, J.*, Inaug. Diss. Erlangen, (1904). 64) *Russel*, Zit. n. *Kroemer*. 65) *Williams*, Zit. n. *Kroemer*. 66) *Kroemer*, Arch. f. Gyn. Bd. 73, (1904). 67) *Fraenkel, A.*, W. klin. W. Nr. 3, (1905). 68) *Busch, M.*, Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 34, (1924). 69) 落合名三郎, 日醫大誌, 9 卷, 3 號, (昭和 13 年). 70) 鈴江愼, 癌, 20 年, 3 冊, (大正 15 年). 71) 田中長治, 日本病理學會誌, 23 卷, (昭和 8 年). 72) 今裕, 日本病理學會誌, 24 卷, (昭和 9 年). 73) 小此木修三, 藝沼憲二, 癌, 15 年, 2 冊, (大正 10 年). 74) 山川保城, 日本病理學會誌, 14 年, (大正 13 年). 75) 山本正, Jap. J. Obstetr. 19, (1936). 76) *Kellock*, Arch. of Radiol. 25, 46, (1920). 77) *Lossen*, Med. Klinik, 518, (1921). 78) *Wertheimer*, Strahlentherapie, 12, 90, (1921). 79) *Jeanneney, Wangermez u. Rosset-Bressand*, Gynec. et Obst. 22, (1930), Zit. n. Ber. Gynäk. Bd. 19, (1931). 80) *Glockner*, Zit. n. *Kroemer*, Arch. f. Gyn. Bd. 73, H. 1, (1904). 81) *Wertheim*, Zbl. Gynäk. Nr. 4, (1903). 82) *v. Rosthorn*, Zit. n. *Kroemer*. 83) *Winter*, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 27, (1893). 84) *Gellhorn*, Zit. n. *J. Halban*, Gynäk. Operationslehre, (1932). 85) *Mayer, A.*, Zbl. Gynäk. Nr. 18, (1921). 86) *Gross, E. O.*, Zbl. Gynäk. Nr. 15, (1922).

Auszug

Über die Metastase des Uteruskarzinoms

Von

Masaomi Ishikawa

(Aus dem pathologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Tokio
(Vorstand: Prof. T. Ogata) und der Frauenklinik von Nippon-
Ikadaigaku. (Vorstand: Prof. M. Ishikawa)

(Tafeln XLVIII-XLIX)

Eingegangen am 31. Juli, 1943

Über die Metastase, besonders die Organmetastase des Uteruskarzinoms liegen trotz ihrer grossen klinischen Bedeutung relativ noch wenig eingehende Arbeiten vor. Der Verfasser hat statistisch die Sektionsprotokolle von 275 Fällen des Uteruskarzinoms und die klinischen Materialien von 230 Fällen der regionalen Lymphdrüsenexstirpation bei der Radikaloperation des Uteruskarzinoms untersucht und die folgenden Ergebnisse erbracht.

A. Aus den pathologisch-anatomischen Materialien:

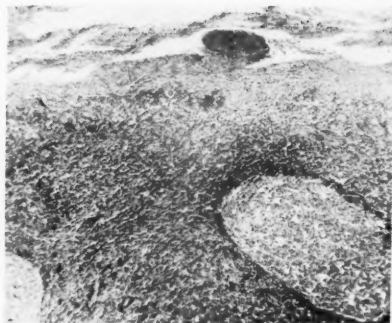


Abb. 1. Karzinomgewebe in Vas afferens.

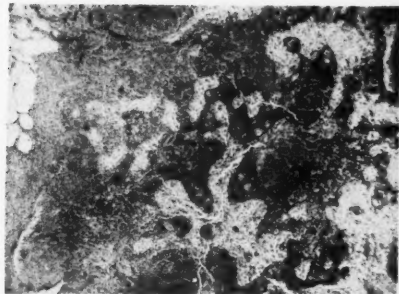


Abb. 2. Sinuskatarrh der Lymphdrüse.

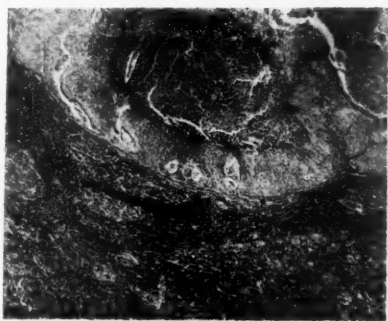


Abb. 3. Vom metastatischen Karzinom abgedrücktes Lymphdrüsenparenchym.



Abb. 4. Leukocyteninfiltration, Höhlenbildung durch Zerfall d. Karzinomgewebes, Zunahme d. narbigen Bindegewebes.

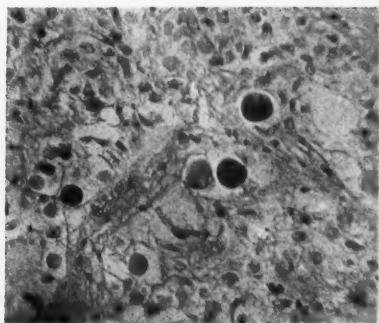


Abb. 5. Degenerative Veränderung d. metastatischen Karzinoms (starke Vergrößerung).

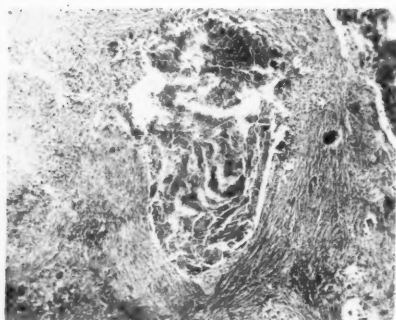


Abb. 6. Höhlenbildung durch Zerfall, Wecherung d. Bindegewebes.

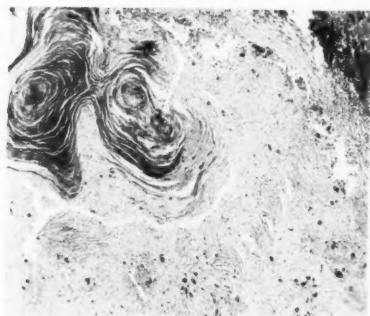


Abb. 7. Karzinomperlen u. inselartig zerstreut zurückgebliebene Karzinomzellen im nekrotischen Gewebe.

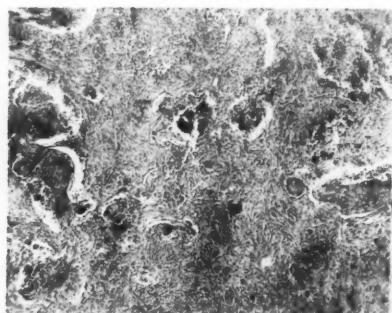


Abb. 8. Im gewucherten Bindegewebe inselartig verteilte kleine Alveolen mit degenerativer Veränderung.

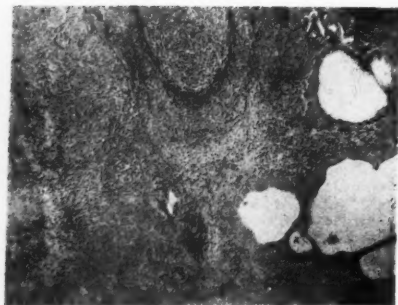


Abb. 9. Endometriose u. Karzinommetastase in Lymphdrüse.

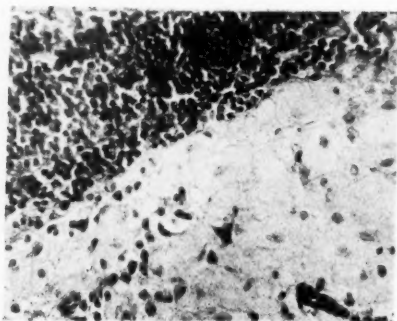


Abb. 10. Haufen d. Deciduazellen im Lymphdrüsenparenchym einer Schwangeren.

1) Unter 275 Fällen befinden sich 113 Fälle mit Organ- und Lymphdrüsenmetastase. Somit erhält man den Prozentsatz von 41%. Die Lymphdrüsenmetastase wird häufiger als die Organmetastase, aber die Kombination der beiden Arten der Metastasen am häufigsten beobachtet. Die Organmetastase weist mit der Zeit die Neigung der Zunahme auf, besonders deutlich seit dem Jahre 1918, wo schon bei uns mit der Strahlentherapie bei Karzinom angefangen wurde, und die Metastase kommt besonders häufig bei dem bestrahlten Uteruskarzinom zur Beobachtung. Die Häufigkeit der Metastasenbildung scheint also in Zusammenhang mit der Bestrahlung zu stehen und ist nicht von dem Lebensjahr der Patientin abhängig.

Die Metastase kommt häufiger bei Corpuskarzinom als bei Collumkarzinom und häufiger bei Cervixkarzinom als bei Portiokarzinom vor. Bei Corpuskarzinom sieht man häufiger die Organmetastase und bei Collumkarzinom häufiger die Lymphdrüsenmetastase.

2) Die Organmetastase ist in 74 Fällen konstatiert. Die Metastase wird beobachtet in den folgenden Organen: Die Leber (8.7%), das Peritoneum (7.6%), die Lunge (7.3%), die Harnblase (6.1%), das Ovarium (4.7%), der Knochen (4.4%), die Niere (4.0%), das grosse Netz (4.0%), der Darm (4.0%), die Milz (2.9%), die Haut und das Unterhautgewebe (1.8%), die Pleura (1.8%), der Eileiter (1.8%), die Scheide (1.1%), die Nebenniere (1.1%), das Herz (0.7%), der Magen (0.7%), die Gallenblase (0.7%), das Pankreas (0.7%), das Zwerchfell (0.7%), der Uteruskörper (0.7%), die äussere Genitalien (0.36%), die Schilddrüse (0.36%), im Blutgefässe (0.36%), der Muskel (0.36%). Aber keine Metastase lässt sich im Gehirn, Oesophagus, Harnleiter und Mediastinum finden.

3) Die Metastase wird häufig bei abgemagerter, anämischer Patientin beobachtet.

4) Das Uteruskarzinom mit dem endophytischen Wachstum metastasiert häufiger als das mit dem exophytischen Wachstum. Aber die exophytische Form mit der Geschwürbildung metastasiert häufig. Das Adenokarzinom und das Basalzellenkarzinom neigt anscheinend mehr zur Metastasenbildung als das Plattenepithelkarzinom.

5) Die Uteruskarzinome mit der Infiltration in dem Parametrium, Corpus uteri und in der Harnblasenwand, oder mit der Blasenfistel, der Hydronephrose und der Harnleiterdilatation bilden oft Metastase.

6) Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen der wichtigen

Organe bei den metastasierten Fällen anbetrifft, so hat das Leber und Milzgewicht (pro kil.) zugenommen, die Niere und das Herz sind oft atrophisch, bei starker Arteriosklerose die Metastase selten.

7) Bei den Fällen, welche lang dauernde Genitalblutung und starke Anämie gehabt haben, sieht man häufig die Organmetastase.

8) Die mit Schwangerschaft kombinierten Fällen zeigen eine etwas gesteigerte Häufigkeit der Lymphdrüsenmetastase.

9) Bei dem Rezidivkarzinom wird die Metastase an fast allen Fällen beobachtet.

10) Bei dem bestrahlten Uteruskarzinom sieht man häufig die Metastase. Diese Tatsache mag man darauf zurückführen, dass jetzt die Karzinomkranken infolge der wirksamen Strahlentherapie viel länger leben als früher, und dass dadurch Zeit zur Metastasenbildung vorhanden ist, während das früher nicht in gleicher Weise der Fall war. Es ist aber ein fragliches Problem, dass die Strahlentherapie nach der Methode der Bestrahlung, Dosierung des Strahlens, Strahlenempfindlichkeit oder dem Widerstand der Patientin die Möglichkeit der Beförderung der Metastasierung des Uteruskarzinoms besitzt.

B. Aus den klinisch-operierten Materialien :

1) Unter 515 als Uteruskarzinom operierten Fällen wird die Metastase an 112 Fällen (21.7%) mikroskopisch nachgewiesen. Auf 230 Fällen von Drüsenausräumung berechnet, beträgt der Prozentsatz der Metastase 48.7%. Das steht nicht in Zusammenhang mit dem Lebensalter der Kranken. Die Metastase bei Corpuskarzinom wird häufiger als bei Collumkarzinom, häufiger bei Cervixkarzinom als bei Portiokarzinom beobachtet. Das Resultat entspricht dem des Sektionsmaterials.

2) Kein Unterschied in der Häufigkeit der Metastase zwischen beiden Formen des exo- und endophytischen Wachstums wird beobachtet. Aber die Metastase lässt sich häufig bei Karzinom mit Geschwür- oder Höhlenbildung nachweisen. Histologisch häufig bei Plattenepithelkarzinom, besonders bei ungenügender Reifung.

3) Der Sitz der Metastase ist bei Portiokarzinom am häufigsten in Lymphoglandulae hypogastricae, dann in Lymphogl. iliacae, Lymphogl. parauterinae, bei Cervixkarzinom etwas häufiger in Lymphogl. iliacae. Was die Seite anbetrifft, so wird die linke Seite etwas häufiger bevorzugt als die rechte.

4) Die Metastase wird häufig bei der angeschwellenen, derben Lymphdrüse und bei der miteinander oder an Becken- oder Gefäßwand verwachsenen Drüse konstatiert.

5) In manchen Lymphdrüsen sieht man histologisch den Sinuskatarrh (Abb. 2.). Am Anfang kommt das Karzinogewebe durch Vas afferens (Abb. 1.) in den Randsinus und schreitet dann nach dem Zentralsinus fort. Die Kapsel und der Balken verdickt sich in vielen Fällen. Das Karzinomgewebe degeneriert oder nekrotisiert und ist oft vom narbigen Bindegewebe abgekapselt (Abb. 4.-8.). Ein solches Bild mag als ein Abwehrvorgang in der Lymphdrüse gegen das Karzinom erklärt werden. Allem Anschein nach besitzt die Lymphdrüse die Abwehrkräfte gegen das Karzinom.

Das Bild der Endometriose findet sich in vereinzelten Fällen (Abb. 9.), bei einer Schwangeren einige Haufen von Deciduazellen, die man nicht mit Karzinommetastase verwechseln soll, in der Lymphdrüse (Abb. 10.).

6) Das histologische Bild des Metastasenherdes ist dem Bild des Primärherdes sehr ähnlich. Der Reifungsgrad ist aber nicht immer gleich.

7) Die Metastase wird häufig bei der Patientin in Zusammenhang mit Ernährungsstörung, Anämie, langdauerndem Ausfluss, Schwebbeweglichkeit des Uterus, fortgeschrittener Infiltration und Schmerzen beobachtet. Die Senkungsgeschwindigkeit des roten Blutkörperchens steigert sich bei dem metastasierten Fall.

8) Bei der Schwangeren ist das Verhältnis der Metastase gleich wie bei der Nichtschwangeren.

9) Was die Methode der Radikaloperation des Uteruskarzinoms anbelangt, so ist der abdominale Weg zu empfehlen, da die Lymphdrüsenausträumung leichter als durch den vaginalen Weg ausführbar ist. Die angeschwellene oder verwachsene derbe Lymphdrüse soll entfernt werden, aber es ist fraglich, ob die gesund aussehende Lymphdrüse auch entfernt werden soll. Bei der Anwendung der Strahlentherapie soll man richtig mit genügender Dose bestrahlen, aber die Abwehrkräfte der Kranken nicht herabsetzen.

東亞共榮圈内に關する癌腫の統計的研究

特に癌腫に於ける臺灣の特殊狀態

第1編

大村 泰男, 許 南 陽, 可知 直三

臺北帝國大學附屬醫學專門部外科學教室及び臺北帝國大學醫學部
病理學教室 (指導 和氣巖教授)

(昭和18年7月15日受付)

緒 言

過去數年間の臺灣に於ける臨牀經驗によつて臺灣本島人には胃癌患者が内地人に比して少いことに氣付き、又解剖材料から受けた印象では肝癌が逆に本島人に多いことが感ぜられた。その他、仔細に觀るならば體表面に近くある癌さか苦惱の大きい癌さか本島人に多いやうに思はれた。そこで癌の全般に亘つて臺灣に於ける調査が必要であり、未だこの地に廣範な調査がなされてゐなかつたので、私共は臺灣5大病院の入院患者病歴を繕き、癌の臟器別頻度及び特徴に關して内臺人別並に性別の統計を作り、更に本學病理學教室に於ける過去40年間の剖檢材料に基く統計を加へ、癌に關する臺灣の特殊狀態を題して昭和16年4月第1回癌學會總會に於て發表した。

席上、故長與先生から「從來臺灣本島人の癌の發生狀態に就ては今日まで私の知つてゐる範圍に於ては不明であつたが今日その一端を知る事が出來て多大の興味を覺えた。殊に臨牀家と病理家とが共同して研究されたことは結構であり、尙ほ將來精細な調査を繼續せられんことを希望致す」との御附議を賜つた。其後、私共は調査を擴大して臺灣全島に及ぼし、12大病院の成績を得ることが出來た。その間、大東亞戰爭が勃發し南方諸地域が全國民の注目するところとなつたが、臺灣はその中間に在る階段的な存在としての意義が各方面に認識されるに至つた。癌問題に於ても臺灣内地人の所見は大和民族の熱帶地的影響を受けた唯一の實驗であつたし、漢民族である本島人の結果は大陸支那人の其と對照し得るに止らず、南方華僑との好個の比較材料であるから臺灣に於ける癌の調査は新しく一層の重要性を帯びるに至つた。尙南方原住民に就ては現地に到り、其の民度及び生活様式を深く解剖して、癌の發生狀態を検討することは今後に残された必須課題であるが、私共は臺灣に於て得た智識を基準として既に發表された日本内地、滿洲、中國の文獻と苦心を重ねて蒐集した南方の資料とを總

合し、こゝに癌に關する東亞南北の同人種間、或は異民族間に就いての比較考察を行つたのである。

調査方法

癌の頻度に關して正確な事實を求むるために3方面からの觀察を行ふことにした。

第1は患者統計であつて日本、支那及南方の病院報告及癌の統計に關する原著を求めて之に當てた。先づ日本内地の文獻としては長與先生の「日本に於ける癌腫の統計的研究」に日本内地28ヶ所の日本赤十字社病院の總括統計に依つた。この日赤病院は患者の參集狀況が臺灣及南方各地の官立病院に相當するものと云つて宜しいからである。臺灣に於ては總督府11醫院及日赤臺灣支部病院の入院患者病歴(内、外、皮膚、婦人、耳鼻科)を過去6ヶ年間に溯つて實地調査を行つて總數81,913名に達しこの内より癌患者を求めて内臺人別、臟器別、年齡別觀察を行つた。各病院に於ける癌患者の重複を除いたことは勿論である。尙加へるに臺灣總督府醫院の病院報告書を参照した。南方各地に就いては末尾文獻欄に記載した通り官立綜合病院の總括統計を各地總督府發表の年鑑より求め、又癌の統計に關する個人業績を涉獵した。比較方法は各地病院の入院患者總數千に對する比率に各臟器癌の癌總數に對する百分率を以て行つた。第2は死因統計であつて、帝國統計書、臺灣人口動態統計、其他南方各地の衛生局發行の死因統計書及總督府編纂の年鑑を博く求めた。勿論出来るだけ最近の報告を採つた。各地の比較は人口萬に對する死亡率に依り、單に粗死亡率のみならず訂正死亡率及び年齡級死亡率を以つてなし、又死者總數千に對する死亡率をも補足した。第3は剖檢統計であつて、可知は臺北帝大病理學教室に於ける剖檢例に就き、過去40年間に溯つて調査を行ひ癌の臟器別頻度を求めた。この外に日本内地及南方に於ける各權威者の剖檢統計を採求して比較考察を行つた。

第1編 癌に關する總括的考察

第1章 臨牀統計による癌の頻度

I) 患者統計： 第1表は日本内地、臺灣及北中支の病院統計であつて入院患者總數千に對する比率を以て比較する。男女計に於ては日本内地日赤病院總括34.52% (昭11~12年、2ヶ年平均)が最高、次は臺灣12大病院(大村、許)の本島人28.71%、日本内地臨牀各科總括(長與)28.43%、臺灣總督府11醫院總括の本島人22.75%であり、臺灣在住内地人の13.33% (12大病院)及び11.32% (總督府醫院)は明かに低く、北中支同仁會醫院總括(長與)の4.34%は最も低率である。各地の男女間を比較する

ミ日本内地(長興)のみは男子に高率であるが、他の統計では女子に高率を見る。日赤病院では女子の比率は男子の2倍弱であり、又臺灣内地人の兩統計は男女間は僅かな差異であるが本島人及同仁會醫院の統計では女子の比率は男子の3倍に近い値を示してゐる。而して臺灣12大病院の本島人女子の比率45.63%は日赤病院總括の女子の其を凌駕してゐる。この事は後述する如く本島人の子宮癌が高頻度であることの影響である。尙ほ臺灣12大病院ミ總督府醫院總括との間に比率上稍々相違がある。之は前統計には正常分娩患者¹⁾が省略されてゐることに、癌の如き重大疾患例の多く參集する日赤臺灣支部病院の統計が加つてゐるためである。

第2表は南方各地の患者統計で男女合算値及之の入院患者總數千に對する比率である。最も高率であるのは新西蘭官立病院總括24.34%(1936~1938, 3ヶ年平均)、比島 General Hospital 22.64%(1924, '27, '28, 3ヶ年平均)及び25.01%(1940)、泰國 Siriraj 病院 35.14%(1938 以前 8ヶ年平均、正常分娩を除ける入院患者總數に對する千分比)である。後者二病院は首都の大學附屬醫院であるから癌患者は各地より參集してゐるであらう事が考へられる。

次は泰國 Chulalankarana 病院 18.09%(佛曆 2476~2477, 2ヶ年平均)、比島セブ市の Southern Islands Hospital 15.57%(1924, '27, '28, 3ヶ年平均)である。稍々降つて東印度官立病院總括 9.43%(1936~1938, 3ヶ年平均)、4.78%(1924)、海峽殖民地官立病院總括 9.08%(1933, '34, '38, 3ヶ年平均)である。廈門救世醫院 7.25%(1930, '32, '35, '39, '40, 5ヶ年平均)、泰國赤十字病院²⁾ 7.79%(1940)、佛印官立病院總括に

第1表: 患者統計—癌の地域別比較

國名 及 地名	病 院 名	發 表 年 號	人種	患 者 數		入 院 總 數 千に付(%)			死 亡 數		死 亡 率(%)		
				男	女	男	女	計	男	女	男	女	計
日本	日赤病院總括	昭11	日本人	814	1,285	25.83	43.30	34.30	145	92	17.81	7.16	11.29
		„ 12		810	1,391	25.15	44.64	34.74	111	97	13.70	6.97	9.45
内地	臨牀各科總括 (長興)	1934	日本人	11,608	9,174	31.33	25.45	28.43	~	~	~	~	~
臺灣	12 病 院	1943	内地人	286	310	11.62	17.18	13.33	~	~	~	~	~
	(大村, 計)	6ヶ年	本島人	387	681	17.37	45.63	28.71	~	~	~	~	~
	總監督醫院	昭7-12	内地人	333	357	10.52	12.18	11.32	77	54	23.12	15.13	18.99
	(總括)	6ヶ年	本島人	355	627	13.64	36.59	22.75	33	42	9.30	6.70	7.64
北中支	同仁會醫院	1934	支那人	136	180	2.68	8.02	4.34	~	~	~	~	~

1) 正常分娩による入院患者を控除したことは南方原住民は正常分娩では入院しないであらうと考へて比較上斯の如き處置をせつた。

2) 泰國赤十字病院の統計は本學衛生學教室森下教授が泰國出張中に調査せられた所見の一部である。

第2表: 患者統計一掃の地域別比較

國名及地名	病 院 名	發表年號	人 種	患者數 (男女計)	入院總數 千に付	死亡數 (男女計)	死亡率 %
廈 門	救 世 醫 院	1940 (5ヶ年)	支那人	64	7.25	~	~
比 島	Philippine General Hospital	1924 1927 1928 1940	住 民	878 544	22.64 25.01	104 44	11.85 8.09
	Southern Isl. Hospital	1924 1927 1928	„	119	15.57	19	15.97
海峽殖民地	官立病院總括	1933	„	492	9.80	165	33.54
		1934		467	8.37	151	32.33
		1938		823	9.07	238	28.92
マライ聯邦	同 上	1938	„	660	4.52	215	32.58
泰 國	Siriraj 病 院	1938 (8ヶ年)	„	1,080	35.14	~	~
	赤十字病院	1940	„	44	7.79	8	18.18
	Chulalankarana 病 院	佛曆2476 2477	„	79 79	17.93 18.26	8 6	10.14 7.59
東 印 度	官立病院總括	1924	„	582	4.78	115	19.76
		1936		2,290	9.58	374	16.33
		1937		2,412	9.44	382	15.84
		1938		2,431	9.26	422	17.36
	C. C. H. ⁽¹⁾	1919 1920 1921	„	239	4.07	50	20.92
	C. C. H. ⁽²⁾	1923		119	5.75	23	16.33
佛 印	官立病院總括	1935	歐洲人	21	3.04	6	28.57
		1936		6	1.43	6	100.00
		1937		6	1.74	0	0
		1938		19	4.08	2	10.53
	„	1935	原住民	1,631	5.51	109	6.68
		1936		2,611	7.70	85	3.26
		1937		1,644	5.34	158	9.61
		1938		1,826	5.29	134	7.34
新 西 蘭	同 上	1936	歐洲人	2,352	25.21	648	27.55
		1937		2,292	24.68	705	30.76
		1938		2,350	23.12	699	29.74

於ける原住民は5.96%(1935~1938, 4ヶ年平均)は近い値である。最下位は東印度の病院總括 1) Central Civil Hospital at Weltevreden and Auxiliary Hospital at

Batavia, 2) Central Civil Hospital at Sourabaya, 3) Hospital of the Police Corps at Soekaboemi, 4) Children's and Women's Hospital Boedi Kemoeliaan at Weltevreden (略稱 C. C. H. ⁽¹⁾) の 4.07% (1919~1921, 3ヶ年平均) 及 Central Civil Hospitals of Batavia, Semarang and Soerabaja (略稱 C. C. H. ⁽²⁾) 5.75% (1923). マライ聯邦官立病院總括 4.52% (1938), 佛印官立病院總括の歐洲人 2.57% (1935~1938, 4ヶ年平均) である。

歐洲人の本國に於ける癌死亡率は他の人種より著しく高率であることは周知のこゝであるが佛印の歐洲人に甚しく低率であることは佛本國との人的交流が頻繁であり、癌年齢期の高年者が少いためである。先述の臺灣内地人の比率が本島人の其よりも低いことも佛印歐洲人に同じ理由によるものである。各地の人口構成に就ては後述する。

南方に於ける統計は癌以外の肉腫等を相當高率に含んでゐる事を考へて置く可きである。例へば惡性腫瘍の統計に於て癌對肉腫の比は *Bablet* (1932) は 4.3 對 1, *Le Roy des Barres et Joyeux* (1932) は 6.1 對 1, *Joyeux* (1939) は 5.6 對 1, *Bonne* (1935) の剖檢統計では 5.2 對 1, *Sitzen* (1928) の 913 例の鏡檢材料に於ても歐洲人は 4.2 對 1, マライ人 (東印度) は 1.6 對 1 である。これで南方に於ては歐米よりも癌に對して肉腫が比較的高率であることが判明した。先述の比島, 海峽殖民地, マライ聯邦, 泰國 *Chulalankarana* 病院, 東印度官立病院總括 C. C. H. ⁽¹⁾ 及び C. C. H. ⁽²⁾, 臺灣總督府醫院總括の統計は *Cancer and other malignant tumours* の項目から引用した。佛印及新西蘭の統計は *Cancer* なる項目から採つた。日本内地 (長興及日赤病院總括), 臺灣 12 大病院, 北中支同仁會醫院 (北京, 濟南, 青島, 漢口), 泰國 *Siriraj* 病院及同赤十字病院, 廈門救世醫院は癌腫のみに限定された統計である。其他の惡性腫瘍を含める統計では癌は少し低率になつて来る。従つて南方諸地方の癌頻度は更に小率となる譯である。

II) 患者統計による癌死亡率の考察: 上記病院に於ける癌或は癌其他の惡性腫瘍による死亡者及死亡率を第 1 表及第 2 表に記載して置いた。こゝに死亡率を比較する場合に考慮すべき點は種々あるが、1) 癌の末期に病院を訪ねて来る事が多い場合、即ち民度が低く、醫療智識が缺けてゐる民族に於て、2) 病院で死亡する事を厭ふ習慣のある場合、例へば臺灣本島人の如く自家で死亡しない時には自宅に再び歸れないことの迷信的信仰が存在する等、3) 醫師の技能による手術的效果に優劣のある事。従つて死亡率の多少は直にその癌の頻度を示すとは言へない。それで單に死亡率の多

少による南方各地の順位を求めるに佛印歐洲人 37.28% (4 ケ年平均), マライ聯邦 32.58% (1938), 海峽殖民地 31.59% (3 ケ年平均), 新西蘭 29.35% (3 ケ年平均), 東印度官立病院總括 17.32% (4 ケ年平均), C. C. H. ⁽¹⁾ 20.92% 及 C. C. H. ⁽²⁾ 19.33%, 泰國赤十字病院 18.18%, 同 Chulalankarana 病院 8.87%, 臺灣内地人 18.99%, 比島 General 病院 9.97% (平均値) 及 Southern Islands 病院 15.97% (3 ケ年平均), 日本内地日赤病院總括 10.37% (2 ケ年平均), 臺灣本島人 7.64%, 佛印原住民 6.72% (4 ケ年平均) となつてゐる。

第2章 死因統計による癌其他の惡性腫瘍

I) 死亡率の考察: 各地の死因統計は其の作製に就て必しも條件を等しくしてゐることは言へない。殊に民度の低い地域では如何なる狀況をもつて統計が作られてゐるかは不明である。たゞ死因統計の數値はその國、その地域の全般に互る廣範圍の結果であることに價値がある。そこで東亞圈内の癌其他の惡性腫瘍(略稱、癌其他)による死亡率を最近3ケ年に就いて調査し第3表及び第4表として纏めて見た。人口萬に對する死亡率の多少により各地の順位を求めて比較する。男女計の死亡率を1ケ年平均とするに第1位は新西蘭 11.72, 隨いで濠洲 11.40, 東印度歐洲人 7.56, 日本内地全國 7.03, 日本内地人口拾萬以上の市總計(略稱、日本内地都市) 6.32, 樺太 4.66, 臺灣内地人 4.58, 本島人 3.11, 佛印住民 3.45, 海峽殖民地 2.92, 緬甸都市總計 2.07 (1936), 比島 1.07, 泰國盤谷市 0.86 の順に低下して行く。男女間に同死亡率を比較するに日本内地都市、樺太及び臺灣本島人は僅かに女子に高く、他の統計は男子が稍々高い。

以上の所見で新西蘭及び濠洲の歐洲人系人種が最も高率であつたが、之を第5表歐洲各國の癌死亡率と比較するに第7位和蘭より下位に立つ。東印度歐洲人は母國和蘭より遙かに低く第12位伊太利の次である。斯くの如く同じくチュートン族であつても熱帶地に於ては程度の差こそあれ低率となつて来る。日本内地は第13位西班牙に匹敵する値であり、臺灣内地人は第14位葡萄牙の下位を占め、その他の南方民族は第15位ルーマニア以下である。歐洲の統計ではチュートン族國家群ミラテン族國家群とは明確な差異があり、東亞でも溫帶地日本内地、新西蘭と熱帶地との間には相當な距離が比率上に見られる。そこで同民族に就いて溫帶と熱帶との差異を比較するに日本内地と臺灣内地人、和蘭と東印度歐洲人の例の如く熱帶地居住者に稍々低率となつてゐる。之の理由は熱帶地に生活するための氣候、風土、食物其他の影響であるに速断する前に人口の年齢構成に相違があるのではないかと考へる必要がある。

第3表 死因統計—癌其他の惡性腫瘍

國名及地名	年號	人種	死者實數			人口萬に付			死者總數千に付		
			男	女	計	男	女	計	男	女	計
日 本 全 國	昭 11	日本人	24834	24378	49212	7.05	6.96	7.00	38.93	41.15	40.00
	昭 12		25810	24838	50648	7.26	6.99	7.11	41.25	42.66	41.93
	昭 13		25505	24942	50447	7.05	6.92	6.98	39.06	41.10	40.04
日本内地人 口十萬以上の 市總計	昭 11	日本人	5812	5698	11510	6.18	6.53	6.35	41.58	46.25	43.77
	昭 12		6188	5804	11992	6.37	6.43	6.40	43.71	46.26	44.91
	昭 13		6188	5829	12017	6.18	6.25	6.21	41.21	43.97	42.51
樺 太	昭 12	日本人	73	74	147	4.14	4.91	4.50	24.01	32.56	27.07
	昭 13		89	75	164	4.87	4.79	4.83	27.70	31.85	29.45
	昭 12		81	68	149	5.12	4.82	4.98	51.79	51.95	51.86
臺 灣	昭 13	内地人	73	52	125	4.49	3.55	4.05	44.27	40.00	42.39
	昭 14		82	70	152	4.84	4.55	4.70	48.69	55.12	51.46
	昭 12		730	799	1529	2.78	3.14	2.96	13.03	16.26	14.53
臺 灣	昭 13	本島人	748	942	1690	2.78	3.61	3.19	13.00	18.70	15.66
	昭 14		797	927	1724	2.89	3.47	3.18	13.31	18.05	15.50
	1936		683	720	1403	~	~	1.06	5.40	6.40	5.87
比 島	1937	比島人	708	810	1518	~	~	1.13	5.21	6.81	5.96
	1938		659	745	1404	~	~	1.03	4.74	6.06	5.36
	1938		76	84	160	5.96	7.45	6.66	52.67	84.85	65.76
東 印 度	1939	歐洲人	115	60	175	9.01	5.32	7.28	75.36	58.42	68.55
	1940		103	107	210	8.08	9.50	8.74	64.21	100.56	78.71
	1937		4004	3687	7691	11.53	10.87	11.20	110.47	130.51	119.25
濠 洲	1938	濠洲人	4094	3835	7929	11.68	11.20	11.44	110.78	130.42	119.32
	1939		4122	3970	8092	11.66	11.47	11.56	106.14	130.97	117.03
	1936		855	907	1762	11.24	12.26	11.74	119.58	153.57	134.96
新 西 蘭	1937	歐洲人	902	876	1778	11.74	11.72	11.73	120.03	142.60	130.18
	1938		921	866	1787	11.87	11.61	11.68	111.66	133.11	121.12

第4表 死因統計—癌其他の惡性腫瘍

國名及地名	年 號	人 種	實 數 計	人口萬に付	死者總數 千に付
佛 印 ハノイ市 サイゴン市 シヨロン市 總括	1934	歐洲人	6	3.45	19.74
	1935		8		22.10
	1936		9		27.69
	1937		4		10.64
	1934	原住民	90		7.23
	1935		153		11.37
	1936		158		12.51
	1937		131		8.52
泰 國 盤 谷 市	佛曆 2476	泰 國 人	75	0.81	6.42
	佛曆 2477		84	0.91	7.36

海峽殖民地	1933	住 民	294	2.83	11.67
	1934		287	2.71	10.23
	1938		432	3.22	15.13
ビルマ都市總計	1936	住 民	214	2.07	4.92

第5表: 死因統計(Fürth) 歐洲各國の癌死亡率
人口萬に付、1933 年度

順 位	國 名	死 亡 率	民 族
1	オーストリア	16.67	チユートン族
2	英 國	15.26	
3	瑞 西	14.95	
4	獨 逸	13.84	
5	瑞 典	13.41	
6	諾 威	12.77	
7	和 蘭	12.47	
8	チエツコスロバキア	11.99	ス ラ ブ
9	洪 牙 利	10.29	マジャール
10	佛 蘭 西	9.89	ラ テ ン
11	芬 蘭	7.95	フ イ ン
12	伊 太 利	7.72	ラ テ ン 族
13	西 班 牙	6.84	
14	葡 萄 牙	4.66	
15	ルーマニア	3.95	

II) 東亞圈内の年齢別人口構成: この年齢別人口を知り得た日本内地、臺灣、比島、濠洲、佛印及東印度歐洲人の人口千分比を纏めて第6表にした。0~4歳間人口の高率であるのは臺灣本島人男女と比島人男女であつて、次に多いのは日本内地男女と臺灣内地人男女、東印度歐洲人男女及佛印歐洲人女である。これはさりもなほさず本島人及比島人は出産率の大なることを示す。この0~4歳間から80歳以上の間を斜下降をもつて遞減して行く人種は日本内地男女、本島人男女、比島人男女である。臺灣内地人男女では20~24歳級に急に高率となり、濠洲人男女では15~19歳級に他の年齢級よりも高率となる。東印度及佛印歐洲人男女では25~29歳及30~34歳間が上昇を示してゐる。斯くの如く青年期に上昇が觀られるのはその年齢期に母國より多數渡來するためである。

日本内地の人口年齢構成を標準として他を比較すると、臺灣内地人は幼年、少年期が少く青年、壯年期が多く、50歳以上は明かに小率である。臺灣本島人は幼年、少年、青年期は多いが其以後は低率である。比島人も幼年から30歳未満迄は高率であるが其以後は低率である。濠洲人は幼年、少年、青年期は日本内地より少ないが25歳

第6表 東亞圈内各地住民の人口年齢構成
男子の5歳級年齢別人口千分比

5歳級 年 齢	日本内地 昭 10.	臺灣内地人 昭 10.	臺灣本島人 昭 10.	比 島 1939	漆 洲 1939	佛印歐洲人 1937	東 印 度 歐 洲 人 1930
0~4	135.72	127.87	176.97	164.83	81.04	87.68	116.24
5~9	123.89	105.85	139.51	158.52	78.72	76.42	111.84
10~14	111.61	90.36	112.48	113.36	89.72	56.64	81.97
15~19	96.47	79.54	94.8	99.24	91.89	35.03	63.78
20~24	87.43	128.52	92.89	94.20	86.94	142.44	83.09
25~29	76.88	111.71	79.04	81.90	85.49	160.25	103.42
30~34	68.51	85.60	66.59	56.35	79.22	151.18	97.52
35~39	60.27	68.54	55.93	55.31	71.70	106.92	93.52
40~44	50.89	60.92	44.96	37.27	63.84	60.26	78.42
45~49	45.81	51.73	39.74	37.44	63.40	43.57	53.86
50~54	40.43	35.39	35.70	24.69	57.72	32.39	37.67
55~59	36.13	23.33	26.09	20.21	47.17	22.48	24.67
60~64	26.39	16.66	17.70	2.55	34.59	11.98	16.56
65~69	18.14	9.01	9.73	12.98	27.46	6.10	9.62
70~74	11.35	3.40	4.84	8.88	20.90	2.86	4.60
75~79	6.47	1.20	2.44	4.08	12.54	1.05	2.43
80歳以上	3.61	0.39	1.10	8.02	7.66	~	1.46

(2) 女子の5歳級年齢別人口千分比

5歳級 年 齢	日本内地 昭 10.	臺灣内地人 昭 10.	臺灣本島人 昭 10.	比 島 1939	漆 洲 1939	佛印歐洲人 1937	東 印 度 歐 洲 人 1930
0~4	133.68	145.41	176.68	176.52	79.76	140.32	126.33
5~9	122.48	117.30	138.08	168.46	77.34	123.03	120.20
10~14	110.33	103.26	111.88	120.65	88.50	98.46	91.68
15~19	95.31	94.59	92.99	118.76	90.80	69.65	72.98
20~24	87.90	113.67	90.30	105.95	86.47	82.82	83.85
25~29	74.45	102.29	75.33	94.71	84.51	112.01	95.39
30~34	65.27	81.58	62.19	64.14	75.48	111.57	95.38
35~39	56.56	65.45	51.12	58.61	68.64	89.79	77.07
40~44	47.46	51.64	40.60	42.37	67.56	63.83	59.51
45~49	44.08	39.71	37.34	37.30	65.01	43.06	42.26
50~54	41.38	30.50	36.75	29.59	57.44	25.33	29.14
55~59	38.12	22.64	30.06	21.09	46.85	15.45	20.49
60~64	29.37	14.70	23.49	22.97	35.82	10.95	15.74
65~69	21.93	8.88	15.16	12.27	29.80	5.26	10.75
70~74	15.04	4.54	8.92	10.65	22.56	2.79	7.37
75~79	9.76	2.40	5.71	4.73	14.02	1.71	4.40
80歳以上	6.88	0.64	3.40	11.15	9.41	~	3.11

以後は逆に却つて高率である。換言すれば濠洲人は出産は少いが長命であり、尙青年期渡來者を加へて壯年、高年者の比率は著しく高い。佛印は幼年期及少年期が少く、青年期は高率となり、45歳以後は著明に下降する。此の事は臺灣内地人に於ても同様であつて高年期に母國に引擧げる者が多數にあることを物語る。東印度歐洲人も25歳未満は少く、25~49歳間は逆に多く、それ以後は少率となつてゐる。

以上の如く南方住民の人口年齢構成は多産多死であつたり、少産長命であつたり、出稼の移動が加つたりするために、その變動が多様であるから上記の癌其他の死亡率を比較する場合に之に訂正死亡率を算出して比較考究することが絶對的に必要である。即ち、各地の癌其他の死亡者の年齢級別實数を該當する年齢級の人口数を以つて除し、之に日本内地の人口年齢級千分比を各々に掛けて合算した訂正死亡率(人口萬に付)を求めた。

III) 訂正死亡率: 第7表は臺灣内臺人の昭和10年より同14年に至る訂正死亡率であつて、5ヶ年平均値では内地人男8.64, 同女8.60, 本島人男4.18, 同女4.61を示し、同年間の粗死亡率平均値は内地人男4.59, 同女4.38, 本島人男2.72, 同女3.35であつて各々を比較するに訂正死亡率は内地人に於て約2倍、本島人に於て約1.5倍の増加が見られる。先述の日本内地全國の死亡率(人口萬に付)と比較するに、臺灣内地人男女の訂正死亡率は粗死亡率の低かつたに拘らず内地をば稍、凌駕する高率であり、臺灣本島人男女は粗死亡率は勿論のこと、訂正死亡率も未だ日本内地全國より明かに低率である。従つて臺灣内地人は人口の年齢構成が内地並みになれば癌其他の死亡率は大いに増加して來ることが判明した。換言すれば熱帯地に居住したために癌死者が減少したのではなく癌年齢期人口の少ないためである。而して日本内地の死亡率

第7表 死因統計—臺灣に於ける癌其他の惡性腫瘍の訂正死亡率

年 度	内 地 人		本 島 人	
	男	女	男	女
昭 10	7.52	10.26	3.49	4.08
„ 11	6.58	7.50	4.09	4.34
„ 12	9.32	8.97	4.32	4.44
„ 13	9.18	6.66	4.33	5.09
„ 14	10.61	9.62	4.69	5.08
平 均	8.64	8.60	4.18	4.61
粗死亡率	4.59	4.38	2.72	3.35

備考: 1) 日本内地人口千分比及臺灣内臺人年齢級人口数は昭和10年の國勢調査の結果を使用した。

2) 粗死亡率は昭10~14年間の人口萬に對する死亡率の平均値である。

より却つて高率であつた理由としては臺灣内地人は下級の筋肉労働者が甚だしい、従つて不慮の傷害等の死者が少く、又衛生施設の整つてゐる都市に多く住むためにマラリア、其他の熱帯性疾患にそれ程多く禍ひされることがないために死因疾患として癌さ呼吸器疾患さかが比較的多くなつて來るからであらう。

比島人の訂正死亡率¹⁾は男1.26及女1.14(1927~1929, 3ヶ年平均)であり、粗死亡率(男女計)は0.92(1927), 1.00(1928), 1.02(1929)を示し、従つて訂正死亡率は僅かながら増加が見られた。東印度歐洲人の訂正死亡率は男8.92, 女10.41, 計9.81(1933~1935, 3ヶ年平均)である。同年間の平均粗死亡率は男6.12, 女7.10, 計6.58であつて訂正死亡率は明かに増加が見られる。

濠洲聯邦の癌其他の訂正死亡率は男7.49及女9.09であつて、同じく1939年の粗死亡率男11.66及女11.47よりは著しく下降して來るが日本内地と比較するに濠洲人男の訂正死亡率は僅かに、同女子の其は遙かに高率である。この訂正死亡率が粗死亡率より下降することは確に濠洲には高年者が甚だ多いことを意味し、日本内地より稍々高いことは呼吸器及傳染性疾患で倒れるものが比較上少い、それが間接に癌に影響を齎すためと思ふ。先の東印度歐洲人の粗死亡率が日本内地より低いのは歸國者が癌年齢期に多いためで、訂正死亡率によつて日本内地を遙かに凌駕し、母國和蘭の死亡率に著しく接近を示してゐる。本島人及比島人の場合は日本内地と人口構成を同一にして見ても未だ低率である。之で本島人及び比島人には癌其他の死者が少いことを謂へる。以上は死因統計の結果であるから死亡届出の際の慣習に相違のあることも考へなくてはならないけれども、之の訂正死亡率のみならず患者統計に於ても日本内地日赤病院總括の癌患者頻度より低率であつたので本島人及比島人には癌罹患者が日本内地より少いと思ふ。其他の各地、例へば泰國、マライ、佛印、東印度原住民に就いて訂正死亡率を求めることが出来なかつた。然し之等の地は患者統計も粗死亡率も本島人及比島人と同様に日本内地より低率であつたし高年者が少い(Hoffmann)から同様に癌罹患者は少いのではないかと想はしめる。

第3章 癌患者の年齢別頻度に就て

臺灣12大病院に於ける癌腫1664例中、年齢不詳28例を除き、總數1636例に就き内臺人別及性別に觀察するに内地人男及本島人男は50~59歳間が最高率で次は

1) 比島人の訂正死亡率を算出するに當つて使用した癌其他の年齢級死者數は1927~1929年度に賴る他に方法がなかつた。又年齢級人口數は1939年國勢調査に依つた。1939年の人口總數は1929年の約1.32倍に當るから訂正死亡率男0.95及女0.86に各々1.32を掛けて1929年に換算した推定値である。

第 8 表 癌 の 年 齢 別 頻 度

國名及地名	病院名	著者	人種	性別	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90	調査法
日本内地	東大病院	長 興	日本人	男	3.72	13.04	26.63	32.59	17.13	3.17	0.19	~	剖 検
				女	6.52	17.83	24.78	20.87	20.87	5.22	0.43	~	
臺灣	12 病院	大村, 許	内地人	男	1.05	5.59	25.87	41.26	19.23	4.90	~	~	臨 牀
				女	2.90	17.10	36.13	24.84	12.90	1.61	0.32	~	
			本島人	男	2.84	11.63	27.13	38.50	16.02	2.33	0.26	~	臨 牀
				女	4.26	23.49	33.33	28.49	7.64	0.73	0.15	~	
比 島	病院總括	Reyers	住民	男女計	9.26	13.97	23.86	23.55	16.95	4.24	2.35	~	臨 牀
佛印・ハノイ	ラヂ・ウ・ム研究所 解剖研究所	Joyeux et Cong	住民	男	9.44	18.77	25.97	19.75	14.98	3.70	0.29	0.10	鏡檢剖検
				女	8.55	18.44	27.89	22.34	13.64	2.85	0.30	~	
泰 國	Siriraj 病院	Ellis	住民	男女計	7.06	19.41	25.81	26.00	16.16	4.18	0.19	~	臨 牀
東 印 度	スラバヤ 病理學教室	Sitzen	マライ人	男女計	6.78	27.12	37.29	24.58	2.54	0.85	0.85	~	鏡 檢
			歐洲人	男女計	4.55	18.18	31.82	31.82	13.64	~	~	~	
			華僑	男女計	5.00	25.00	45.00	25.00	~	~	~	~	
印 度	病院總括	Nath and Grewal	住民	男女計	10.39	26.61	28.59	17.58	5.36	1.15	0.13	~	臨 牀

40~49 歳間であるが、内地人女及本島人女は 40~49 歳間が最高で次は 50~59 歳間である(第 8 表)。日本内地、東大病理の統計(長興)でも男子は 50~59 歳間、女子は 40~49 歳間が最高頻度を示してゐる。比島病院總括(*Reyers*)、泰國 *Siriraj* 病院及東印度歐洲人(*Sitzen*)の男女計の統計では 40 歳代と 50 歳代が殆ど同比率である。ところが佛印ハノイ、ラヂウム及び解剖研究所の統計は男女共に 40~49 歳間が最高率で、東印度マライ人及華僑(*Sitzen*)の男女計並に印度病院總括(*Nath and Grewal*)の男女計でも 40 歳代が最も多数值である。

以上の如く東亞圏内各地の癌腫例に就いて年齢別に頻度を観るに大同小異であつて 40 歳代或は 50 歳代が最高率である。然しながら仔細に観るに東印度マライ人及印度では第二位に高率であるのは 30~39 歳代であり、本島人女及東印度華僑の 30 歳代も相當高率であつて、他の南方諸地域の統計をも併せて觀察するに日本内地の年齢別頻度より若い側に移動してゐるこゝが判明した。*Hoffmann* (1935) によるに海峽殖民地の人口は 55 歳以上が男子に於て男總人口の 4.3%, 女子に於て女總人口の 5.2% であつて、如何に高年者が少いかを物語つてゐる。従つて癌患者の年齢別頻度が 30 歳代或は 40 歳代に高率であることも理解される。

第 4 章 癌其他の惡性腫瘍死者の年齢級別死亡率

日本内地、臺灣、比島、濠洲及東印度の死因統計から癌其他の年齢級別死亡率(人口萬に付)を求めて第 9 表にした。通覽するに 30 歳未満は各地共に殆ど 1.00 以下で其の間著しい相違はない。30~34 及 35~39 歳となるに男女共に上昇し、特に女子の死亡率が増加して来る。40~45 及 45~49 歳間でも同様に男女共に依然として上昇傾向を辿るが女子の其が男子よりも遙かに高い。之は先の癌患者年齢別頻度に於いて女子が男子より若年期に高率であつたことと一致する。50~54 及 55~59 歳間となるに両性共に上昇してゐるが女子の増加率が低下し、男女間の死亡率が接近して来る。60~64 及 65~69 歳間では両性共に比率は尙増加するが女子の死亡率は壯年期と逆に却つて男子よりも低率となつて來た。70 歳以上の年齢級に於ては濠洲人及東印度歐洲人は益々増加の一途を辿るけれども日本内地、臺灣本島人及比島人では前年齢期と著しい變化はない。70 歳以上の高年者が高い死亡率を示す者は濠洲、東印度歐洲人、稍々降つて臺灣内地人である。

先に述べた初老期に於て女子の癌其他の死亡率が男子よりも高かつた事は、比較的若い時期に發生するに謂はれる性器癌の影響であると思ふ。

第9表 糖其他の惡性腫瘍死者の年齢級別死亡率(人口萬に付)

地名	年號	人種	性別	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~79	80以上
日本内地	昭 10	日本人	男	0.26	0.53	1.11	2.68	5.72	12.48	22.83	34.85	47.61	63.62	60.80	~	~
			女	0.40	1.08	3.24	6.16	10.41	16.16	20.91	27.37	31.95	42.06	39.97	~	~
臺灣	昭 10	内地人	男	0.54	0.00	1.61	0.00	7.90	9.32	13.61	23.58	57.80	76.34	96.69	~	~
			女	0.70	0.78	0.00	3.66	7.73	20.11	31.42	35.29	32.59	44.96	123.92	~	~
臺灣	昭 10	本島人	男	0.22	0.36	0.67	1.66	4.22	6.91	11.09	17.50	18.49	25.34	31.32	~	~
			女	0.28	0.99	2.07	3.74	6.75	10.79	12.43	17.54	15.02	19.45	19.34	~	~
比島	1927, '28, '29, 平均	住民	男	0.19	0.31	0.76	1.09	2.01	2.71	4.57	6.71	5.68	6.71	7.09	6.70	4.71
			女	0.19	0.28	0.72	1.09	1.95	3.09	3.39	4.93	4.82	5.24	5.74	5.18	3.57
濠洲	1939	歐洲人	男	0.33	1.06	1.00	2.10	3.83	7.62	13.88	26.15	40.75	68.61	99.97	150.02	160.94
			女	0.07	0.82	1.77	7.78	6.79	13.41	17.90	26.41	40.47	57.22	67.98	102.96	129.02
東印度	1933, '34, '35, 平均	歐洲人	男	0.56		1.78		7.31		29.78		62.91		115.33		161.29
			女	0.17		3.60		15.41		32.79		64.77		97.97		14.18

日本内地と臺灣本島人との間に各年齢毎に死亡率を比較するに、常に本島の方が低い。本島人と比島人では常に比島の方が低い。日本内地と濠洲とを各年齢毎に比べるに殆ど等しい値であるが、唯々70歳以後の高年者の癌其他の死亡率が後者に高い。これは先の年齢級別人口數に於て濠洲には高年者が日本内地より多いことを述べたのであるが、日本内地の高年者は胸出血、腎疾患及肺炎で死亡する者が比較的多いためと思ふ。比島人及本島人は日本内地より各年齢級を通じて低いことは死因統計に於て肺炎、腎炎、マラリアの死亡率が高いことから、之等の影響によること大なるものと思惟する。東印度歐洲人の癌其他の年齢級死亡率は10歳級年齢別の統計であるが初老期には女子が男子より高率で高年期には逆になつてゐること。70歳以上の年齢級に於ても濠洲よりは稍々低いが日本内地よりは著しく高率であることが判明した。

先の癌患者の年齢別頻度では癌は初老期或は中老期に頻發するかの如き錯覺に陥つたが、今、年齢級別死亡率から觀察することによつて癌其他の死亡率は高年になればなる程高まつて來る事が決定された。此の事は癌其他の死亡率の低い本島人及比島人にも當嵌る事實である。唯々後2者には年齢を増すにつれての比率の増加率が緩徐であるだけの差である。

